



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-28452

54. TÍTULO

"DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PREPARACION
DE LOS MISMOS Y USOS DE LOS MISMOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 235/08, 405/06, A61K 31/4184, A61P 25/00

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

12 MAR 2006

OK

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación : 60420452 60420452
 Fecha (999): 2006-03-29 17:15:43
 Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL = 26-04-2006

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3284270 Fax: 6069701 E-mail: jllico@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllico@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> <u>TP 53.215</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: LIU, Ziping; PAGÉ, Daniel; WALPOLE, Christopher y YANG, Hua. Dirección: AstraZeneca R & D Montréal, 7171 Fredrick-Banting, St Laurent, Québec H4S 1Z9. Nacionalidad o Domicilio: Canadá.		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2004/004124</u>		Fecha: <u>24/09/04</u>	
Publicación Internacional No. <u>WO 2005/030732 A1</u>		Fecha: <u>07/04/05</u>	
6 Título (54) "DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y USOS DE LOS MISMOS"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 235/08, A61K 31/474, A61P 25/00.</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen SE	(32) Fecha 26/09/03	(31) Número de Solicitud 0302573-1
9 Comprobante de Pago No. <u>06-20,830</u> Fecha: <u>15 de Marzo de 2006</u>			

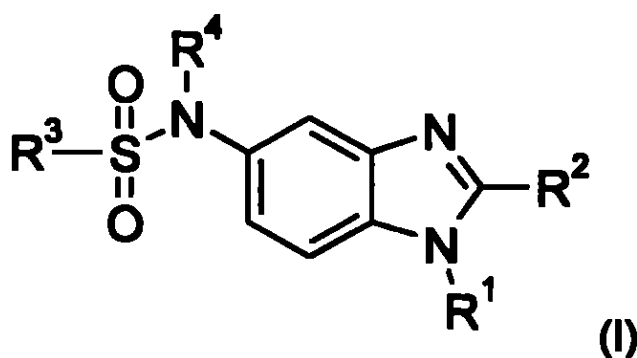
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solito la concesión de la patente.

NOMBRE ALICIA LOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.890.713 Usaquén T.P. 53.215

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

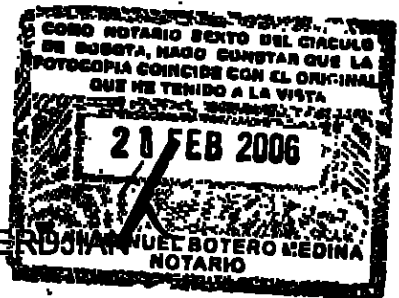
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

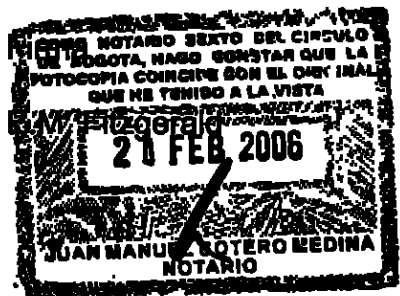
5

APOSTILLA

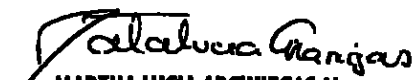
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. 

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

COPIA
2-28
NOTARIES

Notario Arce

COMO NOTARIO SIENTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 FEB 2006
JUAN MANUEL BOTERO REYES
NOTARIO

La firma firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

6
The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to file, to appeal and, in short, with all such powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

JUAN MANUEL BOTENO MEDINA
NOTARIO

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and or any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves

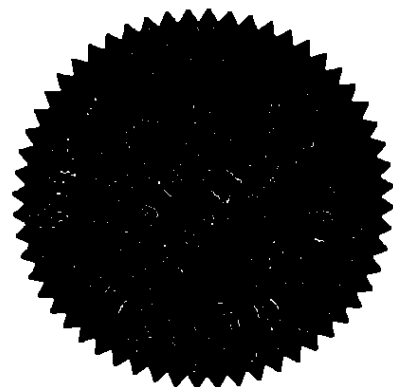
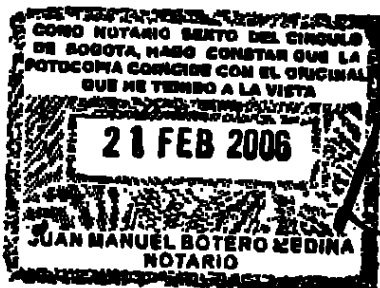
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
duly authorised signatory of AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true; which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par John Haig Elserdjian
3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de Notary Public
4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de The Said Notary Public

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G479981

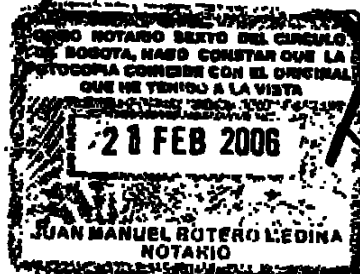
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalization certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



FOLIO PARA PUBLICACIÓN. 2006-07-04.
FOLIO 10 Y 11 PARA TARJETERO. 2006-07-04

F RMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Impreso en México

8.

Expediente No		06028452.	No de Folio
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Arte final			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2004/004124

9

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07D235/08 C07D405/06 A61K31/4184 A61P25/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, CHEM ABS Dato, WPI Dato, BEILSTEIN Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01/51473 A (SCHERING AG) 19 de Julio de 2001 (2001-07-19) página 22-23; ejemplo 158	1-12
X	WO 02/085866 A (WALPOLE CHRISTOPHER; CHENG YUN-XING (CA); YANG HUA (CA); TOMASZEWSKI) 31 de Octubre de 2002 (2002-10-31) el documento completo	1-12

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. * Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes. 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 1 de Diciembre de 2004	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 10/12/2004
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europeas, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Lauro, P

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2004/004124

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0151473 A	19-07-2001	AU	4233201 A	24-07-2001
		BG	106821 A	31-01-2003
		BR	0107628 A	08-10-2002
		CA	2396227 A1	19-07-2001
		CN	1395568 T	05-02-2003
		CZ	20022420 A3	16-10-2002
		EE	200200390 A	15-10-2003
		WO	0151473 A1	19-07-2001
		EP	1246808 A1	09-10-2002
		HU	0204011 A2	28-05-2003
		JP	2003523961 T	12-08-2003
		MX	PA02005742 A	18-09-2002
		NO	20023362 A	13-09-2002
		PL	356091 A1	14-06-2004
		SK	10002002 A3	04-02-2003
		US	2002006948 A1	17-01-2002
		ZA	200206470 A	19-02-2004
WO 02085866 A	31-10-2002	BR	0208907 A	20-04-2004
		CA	2444381 A1	31-10-2002
		CZ	20032833 A3	12-05-2004
		EE	200300524 A	16-02-2004
		EP	1390350 A1	25-02-2004
		HU	0303825 A2	01-03-2004
		JP	2004528334 T	16-09-2004
		NO	20034665 A	10-12-2003
		WO	02085866 A1	31-10-2002
		US	2004116465 A1	17-06-2004

S11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
.../6B2004/004124

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D235/08 C07D405/06 A61K31/4184 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/51473 A (SCHERING AG) 19 July 2001 (2001-07-19) pages 22-23; example 158	1-12
X	WO 02/085866 A (WALPOLE CHRISTOPHER ; CHENG YUN-XING (CA); YANG HUA (CA); TOMASZEWSKI) 31 October 2002 (2002-10-31) the whole document	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of item C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and set in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 2004

Date of mailing of the international search report

10/12/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 5010 Patenthaus Z
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 940-9040, Tx 31 651 spe nl,
Fax (+31-70) 940-9016

Authorized officer
Lauro, P

14

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

IP/682004/004124

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0151473	A	19-07-2001	
		AU 4233201 A	24-07-2001
		BG 106821 A	31-01-2003
		BR 0107628 A	08-10-2002
		CA 2396227 A1	19-07-2001
		CN 1395568 T	05-02-2003
		CZ 20022420 A3	16-10-2002
		EE 200200390 A	15-10-2003
		WO 0151473 A1	19-07-2001
		EP 1246808 A1	09-10-2002
		HU 0204011 A2	28-05-2003
		JP 2003523961 T	12-08-2003
		MX PA02005742 A	18-09-2002
		NO 20023362 A	13-09-2002
		PL 356091 A1	14-06-2004
		SK 10002002 A3	04-02-2003
		US 2002006948 A1	17-01-2002
		ZA 200206470 A	19-02-2004
WO 02085866	A	31-10-2002	
		BR 0208907 A	20-04-2004
		CA 2444381 A1	31-10-2002
		CZ 20032833 A3	12-05-2004
		EE 200300524 A	16-02-2004
		EP 1390350 A1	25-02-2004
		HU 0303825 A2	01-03-2004
		JP 2004528334 T	16-09-2004
		NO 20034665 A	10-12-2003
		WO 02085866 A1	31-10-2002
		US 2004116465 A1	17-06-2004

15

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
7 de Abril de 2005 (07.04.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/030732 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 235/08,
405/06, A61K 31/4184, A61P 25/00

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2004/004124

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional:
24 de Septiembre de 2004 (24.09.2004)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0302573-1 26 de Septiembre de 2003 (26.09.2003) SE

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Madagascar, Estados Unidos de América):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

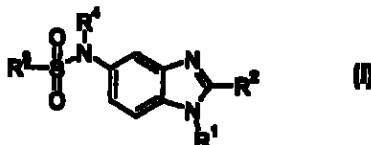
(71) Solicitante (para Madagascar solamente): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, Londres, Greater Londres W1K 1LN (GB).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): LIU, Zipling [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montréal, 7171 Fredrick-Banting, St Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA). PAGE, Daniel [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montréal, 7171 Fredrick-Banting, St Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA). WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D Montréal, 7171 Fredrick-Banting, St Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA). YANG, Hua [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montréal, 7171 Fredrick-Banting, St Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA).

(54) Título: DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y USOS DE LOS MISMOS



(57) Resumen: Compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde R¹, R², R³, y R⁴ son como se definen en la descripción así como se preparan las sales y composiciones farmacéuticas que incluyen a los compuestos. Son útiles en terapia, en particular en el manejo del dolor.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 April 2005 (07.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/030732 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 235/08,
A05J 06, A61K 31/4184, A61P 25/00

D Montréal, 7171 Frederick-Banting, St Laurent, Québec
H4S 1Z9 (CA).

(21) International Application Number:
PCT/GB2004/004124

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date:
24 September 2004 (24.09.2004)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0302573-1 26 September 2003 (26.09.2003) SE

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIU, Zip-
ing [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montréal, 7171
Frederick-Banting, St Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA).
PAGÉ, Daniel [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montréal,
7171 Frederick-Banting, St Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA).
WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R &
D Montréal, 7171 Frederick-Banting, St Laurent, Québec
H4S 1Z9 (CA). YANG, Hua [CA/CA]; AstraZeneca R &

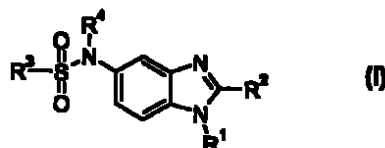
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/030732 A1

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, COMPOSITIONS CONTAINING THEM, PREPARATION THEREOF AND
USES THEREOF



(57) Abstract: Compounds of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein R¹, R², R³, and R⁴ are as defined in
the specification as well as salts and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy,
in particular in the management of pain.

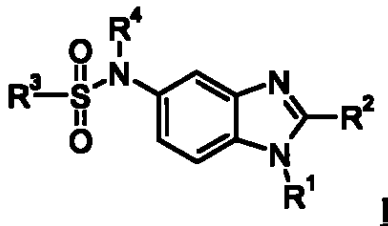
15

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

AB

Revindicaciones:

1. Un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en donde

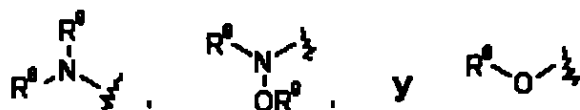
- R¹ se selecciona de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, R⁵R⁶N-
 10 alquiloC₁₋₈, R⁵O-alquiloC₁₋₈, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NS(=O)₂-
 alquiloC₁₋₈, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-alquiloC₁₋₈,
 R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-
 alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈,
 heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈,
 15 hidrocarbamilaminoC₁₋₁₀, R⁵R⁶N-, R⁵O-, R⁵C(=O)N(-R⁶)-, R⁵R⁶NS(=O)₂-,
 R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-, R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-, ariloC₆₋₁₀,
 ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y
 heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀,
 alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)- alquiloC₁₋₈,
 20 cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-
 alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- alquiloC₁₋₈, hidrocarbamilaminoC₁₋₁₀,
 ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈,
 heterocicliloC₃₋₈ o heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- usado en la definición de R¹ está
 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
 25 ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

- R² se selecciona de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀,
 cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈,
 heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈, R⁵R⁶N-, heteroariloC₃₋₅,
 30 ariloC₆₋₁₀ y heterocicloalquiloC₃₋₈, en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀,
 alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-
 alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈,
 heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ o heterocicloalquiloC₃₋₈ usado en la definición de R²

está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

- 5 en donde R^5 , R^6 y R^7 son seleccionados independientemente de $-H$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que junto con otro R^5 , R^6 o R^7 divalente forma una porción de un anillo;

- 10 R^3 se selecciona de $-H$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} ,



heterocicloalquilo C_{3-8} ,

opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , halógeno, amino y alcoxi C_{1-8} ;

- 15 Cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente de $-H$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} , arilo C_{8-10} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{8-10} -alquilo C_{1-8} , y un grupo C_{1-8} divalente, que junto con otro grupo divalente seleccionado de R^8 y R^9 forma una porción de un anillo, en donde dicho
- 20 alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} , arilo C_{8-10} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{8-10} -alquilo C_{1-8} , o grupo C_{1-8} divalente está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$; y

25

R^4 se selecciona de $-H$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , y cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} .

2. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación claim 1, en
- 30 donde

- R^1 se selecciona de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , feniloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , arilo C_{8-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo C_{3-8} y
- 35 cicloalquenilo C_{4-8} , en donde dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} ,

fenilo-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₄,
 ariloC₆₋₁₀, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀, heterocicliloC₃₋₈ y
 cicloalqueniloC₄₋₈ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido
 5 metiol, etilo, hidroxil, y -NR⁵R⁶;

R² se selecciona de alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₈,
 cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₄,
 heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₈, heteroariloC₃₋₅, R⁵R⁶N-,
 10 y fenilo, en donde dicho alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₈,
 cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₄,
 heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₈, heteroariloC₃₋₅, R⁵R⁶N-,
 y fenilo usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o
 más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo,
 15 etilo, hidroxil y -NR⁵R⁶;

R³ se selecciona de -H, alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₈,
 heterocicloalquiloC₃₋₈, $\begin{matrix} R^8 \\ | \\ R^9-N \end{matrix}$ y $\begin{matrix} R^9 \\ | \\ O \end{matrix}$ opcionalmente sustituido
 con uno o más grupos seleccionados de alquiloC₁₋₈ y halógeno;

20 cada uno de R⁸ y R⁹ es seleccionado independientemente de -H,
 alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈,
 heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, en donde dicho alquiloC₁₋₈,
 alqueniloC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈,
 25 heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈alquilo, y un grupoC₁₋₈ divalente, que junto con
 otro grupo divalente seleccionado de R⁸ y R⁹, forma una porción de un anillo,
 en donde dicho alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-
 alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, o grupoC₁₋₈
 30 divalente están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos
 seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxil y
 -NR⁵R⁶; y

R⁴, R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H y
 alquiloC₁₋₃.

35

3. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1,
 en donde R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , fenilo-
 alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-6} -alquilo C_{1-4} ,
 heterocicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , y
 5 cicloalquenilo C_{4-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , fenilo-
 alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-6} -alquilo C_{1-4} ,
 heterocicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , y
 cicloalquenilo C_{4-6} usado en la definición de R^1 está opcionalmente sustituido
 por uno o más grupos seleccionados de halógeno, metoxi, etoxi, metilo, etilo,
 10 hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

R^2 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} y
 cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} y cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} usado en la definición de R^2
 15 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de
 halógeno, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y $-NR^5R^6$;

R^3 se selecciona de alquilo C_{2-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} y $R^8-N(R^9)$
 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} ; y
 20

en donde dicho heterocicloalquilo C_{3-6} contiene al menos un átomo de
 anillo de nitrógeno y el radical de heterocicloalquilo C_{3-6} está localizado en el
 al menos un átomo de anillo de nitrógeno, y en donde cada uno de R^8 y R^9
 es seleccionado independientemente de -H, alquilo C_{1-6} , morfolinil-alquilo C_{1-3} ,
 25 pirrolidinilo-alquilo C_{1-3} , y piperidinilo-alquilo C_{1-3} , en donde dicho alquilo C_{1-6} ,
 morfolinilo-alquilo C_{1-3} , pirrolidinilo-alquilo C_{1-3} , y piperidinilo-alquilo C_{1-3} están
 opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
 metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y $-NR^5R^6$; y

30 R^4 , R^5 y R^6 son seleccionados independientemente de -H y
 alquilo C_{1-3} .

4. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde

R¹ se selecciona de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, 4,4-difluorociclohexanometilo, ciclohexiletilo, ciclopentiletilo, tetrahidropiranylmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, 1-piperidiniletilo, N-metil-2-piperidinil-metilo y bencilo;

5

R² se selecciona de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxi-propilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-ciclopropil-etilo, 1-metil-propilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo, y 2-propilo;

10

R³ es alquiloC₂₋₅ y R⁶R⁹N-, en donde R⁶ y R⁹ son seleccionados independientemente de -H, y alquiloC₁₋₃.

5. **Un compuesto seleccionado de:**

15

***N*-[2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N,N,N*-trimetilsulfamida;**

20

***N*-[2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N,N*-dietil-*N*-metilsulfamida;**

***N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N,N*-dimetil-sulfamida;**

25

***N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbutano-1-sulfonamida;**

***N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-2-pirrolidin-1-iletanosulfonamida;**

30

***N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-2-morfolin-4-iletanosulfonamida;**

35

***N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-2-piperidin-1-iletanosulfonamida;**

N-[2-*ter*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-2-metoxi-*N*-metiletanosulfonamida;

5

N-[2-*ter*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-2-[(2-hidroxietil)amino]-*N*-metiletanosulfonamida;

2-(2-aminoetoxi)-*N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metiletanosulfonamida;

10

N-[2-*ter*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metiletilenosulfonamida;

N-[2-*ter*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexilo)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbutano-1-sulfonamida;

15

N-[2-*ter*-butilo-1-[(4,4-difluorociclohexilo)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-2-piperidin-1-iletanosulfonamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso como un medicamento.

25

7. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

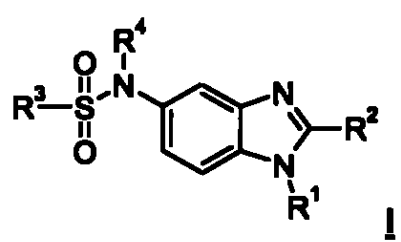
30

8. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad.

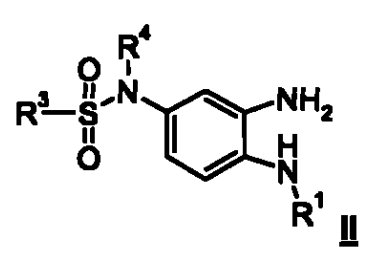
35

9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 11. Un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal en necesidad de tal terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
- 10 12. Un método para preparar un compuesto de Formula I,



- que comprende el paso de reaccionar un compuesto de Formula II,
- 15



- con un compuesto de $R^2C(=O)X$, en presencia de una base y opcionalmente un reactivo de acoplamiento, seguido por el tratamiento con un ácido;
- 20
- en donde

X se selecciona de Cl, Br, F y OH;

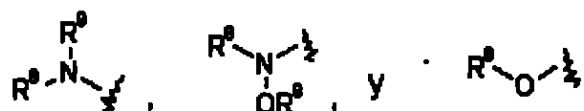
- 25 R^1 se selecciona de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , R^5R^6N -alquilo C_{1-8} , R^5O -alquilo C_{1-8} , $R^5C(=O)N(-R^6)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NS(=O)_2$ -alquilo C_{1-8} , $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , arilo $C_{6-10}-C(=O)$ -alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} .
- 30 hidrocarbamilamino C_{1-10} , R^5R^6N -, R^5O -, $R^5C(=O)N(-R^6)$ -, $R^5R^6NS(=O)_2$ -,

$R^5CS(=O)_2N(-R^6)-$, $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-$, $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-$, ariloC₆₋₁₀,
 ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y
 heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀,
 alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)- alquiloC₁₋₈,
 5 cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-
 alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- alquiloC₁₋₈, hidrocarbílaminoc₁₋₁₀,
 ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈,
 heterocicliloC₃₋₈ o heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- usado en la definición de R¹ est's
 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
 10 ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxí, y -NR⁵R⁶;

R² se selecciona de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀,
 cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈,
 heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈, R⁵R⁶N-, heteroariloC₃₋₅,
 15 ariloC₆₋₁₀ y heterocicloalquiloC₃₋₈, en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀,
 alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-
 alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈,
 heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ o heterocicloalquiloC₃₋₈ usado en la definición de R²
 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de
 20 halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxí, y -NR⁵R⁶;

en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente de -H,
 alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, y un grupoC₁₋₈ divalente que junto
 con otro R⁵, R⁶ o R⁷ divalente forma una porción de un anillo;

25 R³ se selecciona de -H, alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀,
 cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈,



heterocicloalquiloC₃₋₈,
 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de
 30 alquiloC₁₋₈, halógeno, amino y C₁₋₈alcoxi;

cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de -H,
 alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-
 alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈, ariloC₆₋₁₀, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-
 35 alquiloC₁₋₈, y un grupoC₁₋₈ divalente, que junto con otro grupo divalente

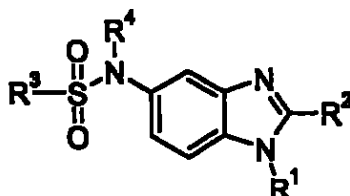
seleccionado de R^8 y R^9 forma una porción de un anillo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , o grupo C_{1-6} divalente está opcionalmente sustituido por uno o
5 más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$; y

R^4 se selecciona de $-H$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , y cicloalquenilo C_{4-6} -alquilo C_{1-6} .

10

What is claimed is:

1. A compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



I

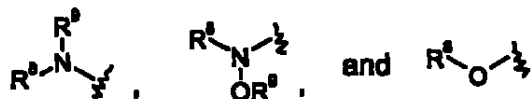
wherein

- R^1 is selected from C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, $R^5R^6N-C_{1-6}$ alkyl, R^5O-C_{1-6} alkyl, $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-6}$ alkyl, $R^5R^6NS(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-C_{1-6}$ alkyl, $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-C_{1-6}$ alkyl, $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-C_{1-6}$ alkyl, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-10} hydrocarbylamino, R^5R^6N- , R^5O- , $R^5C(=O)N(-R^6)-$, $R^5R^6NS(=O)_2-$, $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-$, $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-$, $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-$, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl- $C(=O)-$, C_{3-10} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)-$; wherein said C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-10} hydrocarbylamino, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl- $C(=O)-$, C_{3-10} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, C_{3-6} heterocyclyl or C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)-$ used in defining R^1 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and $-NR^5R^6$;

- R^2 is selected from C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, R^5R^6N- , C_{3-6} heteroaryl, C_{6-10} aryl and C_{3-6} heterocycloalkyl, wherein said C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, C_{3-6} heteroaryl, C_{6-10} aryl or C_{3-6} heterocycloalkyl used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and $-NR^5R^6$;

wherein R^5 , R^6 and R^7 are independently selected from -H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, and a divalent C_{1-6} group that together with another divalent R^5 , R^6 or R^7 forms a portion of a ring;

- R^3 is selected from -H, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocycloalkyl,



optionally substituted with one or more

groups selected from C_{1-6} alkyl, halogen, amino and C_{1-6} alkoxy;

- each of R^8 and R^9 is independently selected from -H, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl, and a divalent C_{1-6} group that together with another divalent group selected from R^8 and R^9 forms a portion of a ring, wherein said C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl, or divalent C_{1-6} group is optionally substituted by one or more groups selected from
- halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and $-NR^5R^6$; and
- R^4 is selected from -H, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, and C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl.

2. A compound as claimed in claim 1, wherein

- R^1 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} heterocyclyl- C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} heterocyclyl and C_{4-8} cycloalkenyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} heterocyclyl- C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} heterocyclyl and C_{4-8} cycloalkenyl used in defining R^1 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and $-NR^5R^6$;

- R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-6} heterocycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, C_{3-6} heteroaryl, R^5R^6N -, and phenyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-4} alkyl,

C_{3-6} heterocycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-6} cycloalkenyl, C_{3-5} heteroaryl, R^5R^6N- , and phenyl used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and $-NR^5R^6$;

R^3 is selected from $-H$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6}

- 5 C_{3-6} heterocycloalkyl, $R^8-N(R^9)-$ and R^4-O- , optionally substituted with one or more groups selected from C_{1-6} alkyl and halogen;

- each of R^8 and R^9 is independently selected from $-H$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl and a divalent C_{1-6} group that together with another divalent group selected from R^8 and R^9 forms a portion of a ring, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl or divalent C_{1-6} group are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and $-NR^5R^6$; and R^4 , R^5 and R^6 are independently selected from $-H$ and C_{1-3} alkyl.

3. A compound as claimed claim 1,

- 20 wherein R^1 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, phenyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-6} cycloalkenyl- C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-6} heterocycloalkyl- C_{1-4} alkyl, and C_{4-6} cycloalkenyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, phenyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-6} cycloalkenyl- C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-6} heterocycloalkyl- C_{1-4} alkyl, and C_{4-6} cycloalkenyl used in defining R^1 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and $-NR^5R^6$;

- R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl and C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl and C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and $-NR^5R^6$;

R^3 is selected from C_{2-6} alkyl, C_{3-6} heterocycloalkyl and $R^8-N(R^9)-$ optionally substituted with one or more C_{1-6} alkyl, and;

wherein said C_{3-6} heterocycloalkyl contain at least one nitrogen ring atom and the radical of C_{3-6} heterocycloalkyl is located on the at least one nitrogen ring atom, and wherein each of R^8 and R^9 is independently selected from -H, C_{1-6} alkyl, morpholinyl- C_{1-3} alkyl, pyrrolidinyl- C_{1-3} alkyl, and piperidinyl- C_{1-3} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, morpholinyl- C_{1-3} alkyl, pyrrolidinyl- C_{1-3} alkyl, and piperidinyl- C_{1-3} alkyl are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and $-NR^5R^6$; and

10. R^4 , R^5 and R^6 are independently selected from -H and C_{1-3} alkyl.

4. A compound as claimed in claim 1, wherein

R^1 is selected from cyclohexylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopropylmethyl, 4,4-difluorocyclohexanemethyl, cyclohexylethyl, cyclopentylethyl, tetrahydropyranylmethyl, tetrahydrofuranylmethyl, 1-piperidinyloethyl, N-methyl-2-piperidinyl-methyl and benzyl;

R^2 is selected from t-butyl, n-butyl, 2-methyl-2-butyl, isopentyl, 2-methoxy-2-propyl, 2-hydroxy-propyl, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1-cyclopropyl-ethyl, 1-methyl-propyl, 1,1-dimethyl-propyl, 1,1-dimethyl-3-buten-1-yl, ethyl, and 2-propyl;

R^3 is C_{2-4} alkyl and R^8R^9N- , wherein R^8 and R^9 are independently selected from -H, and C_{1-3} alkyl.

5. A compound selected from:

25 *N*-[2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N,N,N*-trimethylsulfamide;

N-[2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N,N*-diethyl-*N*-methylsulfamide;

N-[1-(cyclohexylmethyl)-2-(1,1-dimethylpropyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N,N*-dimethyl-sulfamide;

5 *N*-[2-*tert*-Butyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-methylbutane-1-sulfonamide;

N-[2-*tert*-Butyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-methyl-2-pyrrolidin-1-ylethanesulfonamide;

10 *N*-[2-*tert*-Butyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-methyl-2-morpholin-4-ylethanesulfonamide;

N-[2-*tert*-Butyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-methyl-2-piperidin-1-ylethanesulfonamide;

15 *N*-[2-*tert*-Butyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-2-methoxy-*N*-methylethanesulfonamide;

20 *N*-[2-*tert*-Butyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-2-[(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-methylethanesulfonamide;

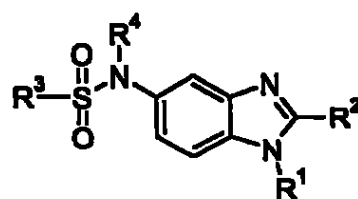
2-(2-Aminoethoxy)-*N*-[2-*tert*-butyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-methylethanesulfonamide;

25 *N*-[2-*tert*-Butyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-methylethylenesulfonamide;

N-[2-*tert*-Butyl-1-[(4,4-difluorocyclohexyl)methyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-methylbutane-1-sulfonamide;

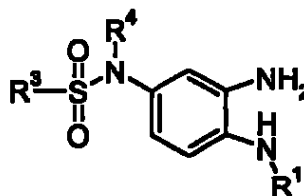
30 *N*-[2-*tert*-Butyl-1-[(4,4-difluorocyclohexyl)methyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-methyl-2-piperidin-1-ylethanesulfonamide and pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. A compound according to any one of claims 1-5 for use as a medicament.
7. The use of a compound according to any one of claims 1-5 in the manufacture
5 of a medicament for the therapy of pain.
8. The use of a compound according to any one of claims 1-5 in the manufacture
of a medicament for the treatment of anxiety disorders.
- 10 9. The use of a compound according to any one of claims 1-5 in the manufacture
of a medicament for the treatment of cancer, multiple sclerosis, Parkinson's disease,
Huntington's chorea, Alzheimer's disease, gastrointestinal disorders and
cardiovascular disorders.
- 15 10. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one
of claims 1-5 and a pharmaceutically acceptable carrier.
11. A method for the therapy of pain in a warm-blooded animal, comprising the
step of administering to said animal in need of such therapy a therapeutically effective
20 amount of a compound according to any one of claims 1-5.
12. A method for preparing a compound of Formula I,



I

- 25 comprising the step of reacting a compound of Formula II,



II

with a compound of $R^2C(=O)X$, in the presence of a base and optionally a coupling reagent, followed by treatment by an acid;
wherein

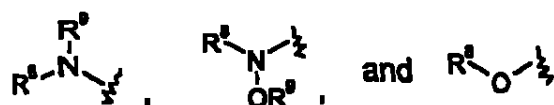
5 X is selected from Cl, Br, F and OH;

R^1 is selected from C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, $R^5R^6N-C_{1-6}$ alkyl, R^5O-C_{1-6} alkyl, $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-6}$ alkyl, $R^5R^6NS(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-C_{1-6}$ alkyl, $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-C_{1-6}$ alkyl, $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-C_{1-6}$ alkyl, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-10} hydrocarbylamino, R^5R^6N- , R^5O- , $R^5C(=O)N(-R^6)-$, $R^5R^6NS(=O)_2-$, $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-$, $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-$, $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-$, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl- $C(=O)-$, C_{3-10} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)-$; wherein said C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-10} hydrocarbylamino, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl- $C(=O)-$, C_{3-10} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, C_{3-6} heterocyclyl or C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)-$ used in defining R^1 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and $-NR^5R^6$;

R^2 is selected from C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, R^5R^6N- , C_{3-6} heteroaryl, C_{6-10} aryl and C_{3-6} heterocycloalkyl, wherein said C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, C_{3-6} heteroaryl, C_{6-10} aryl or C_{3-6} heterocycloalkyl used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and $-NR^5R^6$;

wherein R^5 , R^6 and R^7 are independently selected from $-H$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, and a divalent C_{1-6} group that together with another divalent R^5 , R^6 or R^7 forms a portion of a ring;

R^3 is selected from $-H$, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocycloalkyl,



optionally substituted with one or more

groups selected from C₁₋₆alkyl, halogen, amino and C₁₋₆alkoxy;

- each of R⁸ and R⁹ is independently selected from -H, C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocyclyl, C₆₋₁₀aryl, C₃₋₆heterocyclyl-C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl-C₁₋₆alkyl, and a divalent C₁₋₆group that together with another divalent group selected from R⁸ and R⁹ forms a portion of a ring, wherein said C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocyclyl, C₆₋₁₀aryl, C₃₋₆heterocyclyl-C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl-C₁₋₆alkyl, or divalent C₁₋₆group is optionally substituted by one or more groups selected from
- halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and -NR⁴R⁶; and
- R⁴ is selected from -H, C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, and C₄₋₈cycloalkenyl-C₁₋₆alkyl.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

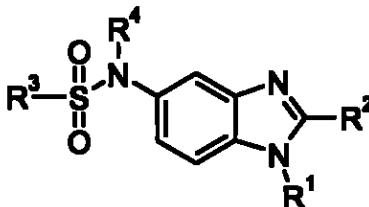
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS
CONTIENEN, PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y USOS DE LOS
MISMOS**

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



10

I

en donde R¹, R², R³, y R⁴ son como se definen en la descripción así como se preparan las sales y composiciones farmacéuticas que incluyen a los compuestos. Son útiles en terapia, en particular en el manejo del dolor.

15

20

✓ 35

**DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS
CONTIENEN, PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y USOS DE LOS
MISMOS**

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

La invención está relacionada con compuestos terapéuticos,
10 composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, los procesos
de fabricación de los mismos y usos de los mismos. Particularmente, la
presente invención está relacionada con compuestos que pueden ser
efectivos en el tratamiento del dolor, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad
de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos de
15 ansiedad, trastornos gastrointestinales y/o trastornos cardiovasculares.

2. Discusión de la Tecnología Relevante

El manejo del dolor ha sido un campo importante en de estudio por
20 muchos años. Ha sido bien conocido que los ligandos del receptor
canabinoide (e.g., receptor CB₁, receptor CB₂) incluyendo agonistas,
antagonistas y agonistas inversos producen alivio del dolor en una variedad
de modelos de animales mediante la interacción con los receptores CB₁ y/o
CB₂. Generalmente, los receptores CB₁ están localizados
25 predominantemente en el sistema nervioso central, mientras que los
receptores CB₂ están localizados principalmente en la periferia y están
principalmente restringidos a las células y tejidos derivados del sistema
inmune.

30 Mientras que los agonistas del receptor CB₁, tal como Δ^9 -
tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC) y anadamida, son útiles en modelos de anti-
nocicepción en animales, tienden a ejercer efectos secundarios del SNC
indeseados, e.g., efectos secundarios psicoactivos, abuso potencial,
dependencia y tolerancia al fármaco, etc. Se conoce que estos efectos
35 secundarios indeseados son mediados por los receptores CB₁ localizados en
el SNC. Hay líneas de evidencia, sin embargo, que sugieren que los
agonistas de CB₁ que actúan en sitios periféricos o con exposición del SNC

limitada, pueden manejar el dolor en humanos o animales con un perfil in vivo global mucho más mejorado.

5 Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos ligandos del receptor CB₁ tales como agonistas que pueden ser útiles en el manejo del dolor o tratamiento de otros síntomas o enfermedades relacionadas con efectos secundarios indeseados al SNC mínimos o reducidos.

10 **DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES**

La presente invención provee ligandos del receptor CB₁ que pueden ser útiles en el tratamiento del dolor y/u otros síntomas o enfermedades relacionadas.

15

A menos que se especifique de otra forma en esta descripción, la nomenclatura usada en esta descripción generalmente sigue los ejemplos y reglas indicadas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F, y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, que está incorporada para referencias aquí, para sus nombres de estructuras químicas ejemplares y reglas para nombrar estructuras químicas.

20

"Receptores CB₁/CB₂" significa receptores CB₁ y/o receptores CB₂.

25

El término "C_{m-n}" o "grupo C_{m-n}" usado solo o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono.

30

El término "hidrocarburo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura que comprende solo átomos de carbono e hidrógeno hasta 14 átomos de carbono.

35

El término "radical de hidrocarburo" o "hidrocarbilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura como resultado de remover uno o más hidrógenos de un hidrocarburo.

El término "alquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada que

comprenden 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. A menos que se especifique de otra forma, "alquilo" general incluye alquilo saturado y alquilo insaturado.

- 5 El término "alquileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de hidrocarburo divalentes de cadena lineal o ramificada que comprenden 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, que sirve para enlazar dos estructuras juntas.
- 10 El término "alquenilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.
- 15 El término "alquinilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.
- 20 El término "cicloalquilo," usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente que contiene anillo que comprende al menos 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. "Cicloalquilo" incluye estructuras de hidrocarburo monocíclico o multicíclico. Estructura de hidrocarburo multicíclico incluye anillos no fusionados, fusionados y puenteados.
- 25
- 30 El término "cicloalquenilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente que contiene anillo, que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que comprende al menos 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. "Cicloalquenilo" incluye estructuras de hidrocarburo monocíclicas y multicíclicas. Estructura de hidrocarburo multicíclica incluye anillos no fusionados, fusionados y puenteados.
- 35 El término "cicloalquinilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente que contiene anillo, que

tiene el menos un enlace triple carbono-carbono y que comprende aproximadamente 7 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

5 El término "arilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático, (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende 5 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, en donde el radical está localizado en un carbono del anillo aromático.

10 El término "grupo no aromático" o "no aromático" usado solo, como un sufijo o como prefijo, se refiere a un grupo químico o radical que no contiene un anillo que tiene carácter aromático (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados).

15 El término "arileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo divalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen que tienen carácter aromático, (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende 5 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, que sirve para enlazar dos estructuras juntas.

20 El término "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como parte de la estructura del anillo y que incluye al menos 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en el(los) anillo(s). El heterociclo puede estar saturado o insaturado, conteniendo uno o más enlaces dobles, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Anillos fusionados se refieren generalmente a al menos dos anillos que comparten dos anillos entre ellos. El heterociclo puede tener un carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

30 El término "heteroalquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical formado como resultado de reemplazar uno o más átomos de carbono de un alquilo con uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

- El término "heteroaromático" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como una parte de la estructura del anillo y que incluye al menos 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en el(los) anillo(s), en donde la estructura o molécula que contiene anillo tiene un carácter aromático (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados).
- 10 El término "grupo heterocíclico", "mitad heterocíclica", "heterocíclico", o "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo por la remoción de uno o más hidrógenos de este.
- 15 El término "heterociclilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo por la remoción de al menos un hidrógeno de un carbono de un anillo del heterociclo.
- 20 El término "heterociclileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical divalente derivado de un heterociclo por la remoción de dos hidrógenos de este, que sirve para enlazar dos estructuras juntas.
- 25 El término "heteroarilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que tiene carácter aromático, en donde el radical del heterociclilo está localizado en un carbono de un anillo aromático del heterociclilo. Un heteroarilo puede contener anillos aromáticos y no-aromáticos allí. Estos anillos pueden estar fusionados o enlazados juntos de otra forma.
- 30 El término "heterocicloalquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que no tiene carácter aromático.
- 35 El término "heteroarileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que tiene carácter aromático.
- El término "heterocicloalquileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que no tiene carácter aromático.

El término "de seis miembros" usado como un prefijo, se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene seis átomos de anillo.

- 5 El término "de cinco miembros" usado como un prefijo se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene cinco átomos de anillo.

Un heteroarilo de anillo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos de anillo, en donde 1, 2 o 3 átomos de anillo son seleccionados independientemente de N, O y S.

Heteroarilos de anillo de cinco miembros ejemplares son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un heteroarilo de anillo de seis miembros en un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos de anillo, en donde 1, 2 o 3 átomos de anillo son seleccionados independientemente de N, O y S.

Heteroarilos de anillo de seis miembros ejemplares son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

- 25 El término "sustituido" usado como un prefijo se refiere a una estructura, molécula o grupo, en donde uno o más hidrógenos son reemplazados con uno o más grupos hidrocarburo C₁₋₁₂, o uno o más grupos químicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, F, Cl, Br, I, y P. Grupos químicos ejemplares que contienen uno o más heteroátomos incluyen heterociclilo, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, oxo (=O), imino (=NR), tio (=S), y oximino (=N-OR), en donde cada "R" es un hidrocarbilo C₁₋₁₂. Por ejemplo, fenilo sustituido se puede referir a nitrofenilo, piridilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., en donde el grupo nitro, piridilo, metoxi, cloro, y amino puede reemplazar cualquier hidrógeno adecuado en el anillo fenilo.

El término "sustituido" usado como un sufijo o una primera estructura, molécula o grupo, seguido por uno o más nombres de grupos químicos se refiere a una segunda estructura, molécula o grupo, que es el resultado de reemplazar uno o más hidrógenos de la primera estructura, molécula o grupo con el uno o más grupos químicos nombrados. Por ejemplo, un "fenilo sustituido por nitro" se refiere a nitrofenilo.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a ambos grupos, estructuras, o moléculas que están sustituidas y las que no están sustituidas.

Heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4'-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina, y óxido de hexametileno.

Adicionalmente, heterociclo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol, y 1,3,4-oxadiazol.

Adicionalmente, heterociclo abarca heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatiina, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-benzisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina, y quinolizidina.

Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclo incluye heterociclos policíclicos en donde la fusión de anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos
5 puenteados incluyen quinucidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

Heterociclilo incluye, por ejemplo, heterociclilos monocíclicos, tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo,
10 pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, thiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, 2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo,
15 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo, y oxidilo de hexametileno. Además, heterociclilo incluye heterociclilos aromáticos o heteroarilo, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-
20 triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

Adicionalmente, heterociclilo abarca heterociclilos policíclicos
25 (incluyendo aromáticos y no aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihidrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo,
30 quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo, y quinolizidinilo.

35

Además de los heterociclilos policíclicos descritos anteriormente, heterociclilo incluye heterociclilos policíclicos en donde la fusión entre dos o

más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos punteados incluyen quinuclidinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo; y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptilo.

5

El término "alcoxi" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general $-O-R$, en donde $-R$ se selecciona de un radical de hidrocarburo. Alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi, y propargiloxi.

10

El término "ariloxi" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general $-O-Ar$, en donde $-Ar$ es un arilo.

15

El término "heteroariloxi" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general $-O-Ar'$, en donde $-Ar'$ es un heteroarilo.

20

El término "amina" o "amino" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general $-NRR'$, en donde R y R' son seleccionados independientemente de hidrógeno o un radical de hidrocarburo.

25

"Acilo" usado solo, como un prefijo o sufijo, significa $-C(=O)-R$, en donde $-R$ es un hidrocarbilo opcionalmente sustituido, hidrógeno, amino o alcoxi. Grupos acilo incluyen, por ejemplo, acetilo, propionilo, benzoilo, fenil acetilo, carboetoxi, y dimetilcarbamoilo.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

30

"Halogenado", usado como un prefijo de un grupo, significa que uno o más hidrógenos en el grupo es reemplazado con uno o más halógenos.

"TA" o "ta" significa temperatura ambiente.

35

Un primer grupo de anillo que está "fusionado" con un segundo grupo de anillo significa que el primero y segundo anillos comparten al menos dos átomos entre ellos.

"Enlazar", "enlazado," o "que enlaza", a menos que se especifique de otra forma, significa enlazado o unido covalentemente.

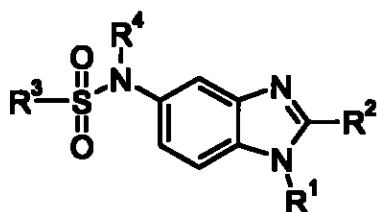
5 Cuando un primer grupo, estructura, o átomo está "conectado directamente" a un segundo grupo, estructura o átomo, al menos un átomo del primer grupo, estructura o átomo forma un enlace químico con al menos un átomo del segundo grupo, estructura o átomo.

10 "Carbono saturado" significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo, en donde todos los enlaces conectados a este átomo de carbono son enlaces simples. En otras palabras, no hay enlaces dobles o triples conectados a este átomo de carbono y este átomo de carbono adopta generalmente una hibridización orbital atómica sp^3 .

15 "Carbono insaturado" significa un átomo de carbono una estructura, molécula o grupo en donde al menos un enlace conectado a este átomo de carbono no es un enlace simple. En otras palabras, hay al menos un enlace dobe o triple conectado a este átomo de carbono y este átomo de carbono generalmente adopta una hibridización orbital arómica sp o sp^2 .

20

En un aspecto, una realización de la invención provee un compuesto de Formula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:



25

I

en donde

30 R^1 se selecciona de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , R^5R^6N -alquilo C_{1-8} , R^5O -alquilo C_{1-8} , $R^5C(=O)N(-R^6)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NS(=O)_2$ -alquilo C_{1-8} , $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -alquilo C_{1-8} , arilo C_{8-10} -alquilo C_{1-8} , arilo $C_{8-10}-C(=O)$ -alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} ,

heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₆,
 hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, R⁵R⁶N-, R⁵O-, R⁵C(=O)N(-R⁶)-, R⁵R⁶NS(=O)₂-,
 R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-, R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-, ariloC₆₋₁₀,
 ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₆ y
 5 heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀,
 alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆, ariloC₆₋₁₀-C(=O)- alquiloC₁₋₆,
 cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆-
 alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)- alquiloC₁₋₆, hidrocarnilaminoC₁₋₁₀,
 ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈,
 10 heterocicliloC₃₋₆ o heterocicliloC₃₋₆-C(=O)- usado en la definición de R¹ está
 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
 ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² se selecciona de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀,
 15 cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆,
 heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈, R⁵R⁶N-, heteroariloC₃₋₅,
 ariloC₆₋₁₀ y heterocicloalquiloC₃₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀,
 alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-
 alquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈,
 20 heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ o heterocicloalquiloC₃₋₆ usado en la definición de R²
 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de
 halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente de -H,
 25 alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, y un grupo C₁₋₆ divalente que junto
 con otro R⁵, R⁶ o R⁷ divalente forma una porción de un anillo;

R³ se selecciona de -H, alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀,
 cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆,
 30 heterocicloalquiloC₃₋₆,

$$\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ R^8 - N - \frac{1}{2} \\ | \\ R^8 \end{array} \cdot \quad \begin{array}{c} R^8 \\ | \\ R^8 - N - \frac{1}{2} \\ | \\ OR^8 \end{array} \cdot \quad y \quad R^8 - O - \frac{1}{2}$$
;
 opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de
 alquiloC₁₋₆, halógeno, amino y alcoxiC₁₋₆;

Cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de -H,
 35 alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-

- alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈, ariloC₆₋₁₀, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-
 alquiloC₁₋₈, y un grupoC₁₋₈ divalente, que junto con otro grupo divalente
 seleccionado de R⁸ y R⁹ forma una porción de un anillo, en donde dicho
 alquiloC₁₋₁₀, alquenoC₂₋₁₀, alquinoC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-
 5 alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈, ariloC₆₋₁₀, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-
 alquiloC₁₋₈, o grupo C₁₋₈ divalente está opcionalmente sustituido por uno o
 más grupos seleccionado de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo,
 etiol, hidroxil, y -NR⁵R⁶; y
- 10 R⁴ se selecciona de -H, alquiloC₁₋₁₀, alquenoC₂₋₁₀, alquinoC₂₋₁₀,
 cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, y cicloalquenoC₄₋₈-alquiloC₁₋₈.

Otra realización de la invención provee compuestos de Formula I, en
 donde

- 15 R¹ se selecciona de alquiloC₁₋₈, alquenoC₂₋₈, alquinoC₂₋₈, fenilo-
 alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₈-alquiloC₁₋₄,
 heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, ariloC₆₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, heterocicliloC₃₋₈ y
 cicloalquenoC₄₋₈, en donde dicho alquiloC₁₋₈, alquenoC₂₋₈, alquinoC₂₋₈,
 20 fenilo-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₈-alquiloC₁₋₄,
 ariloC₆₋₁₀, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀, heterocicliloC₃₋₈ y
 cicloalquenoC₄₋₈ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido
 por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi,
 metiol, etilo, hidroxil, y -NR⁵R⁶;

- 25 R² se selecciona de alquiloC₁₋₈, alquenoC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₈,
 cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₈-alquiloC₁₋₄,
 heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₈, heteroariloC₃₋₅, R⁵R⁶N-,
 y fenilo, en donde dicho alquiloC₁₋₈, alquenoC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₈,
 30 cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₈-alquiloC₁₋₄,
 heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₈, heteroariloC₃₋₅, R⁵R⁶N-,
 y fenilo usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o
 más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo,
 etilo, hidroxil y -NR⁵R⁶;

35

R³ se selecciona de -H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆,

heterocicloalquiloC₃₋₆, $R^8-N-\frac{R^9}{x}$ y $R^9-O-\frac{1}{z}$ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquiloC₁₋₆ y halógeno;

5 Cada uno de R⁸ y R⁹ es seleccionado independientemente de -H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆alquilo, y un grupoC₁₋₆ divalente, que junto con
10 otro grupo divalente seleccionado de R⁸ y R⁹, forma una porción de un anillo, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, o grupoC₁₋₆ divalente están opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxí y
15 -NR⁵R⁶; y

R⁴, R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H y alquiloC₁₋₃.

20 Una realización adicional de la invención provee compuestos de Formula I,

en donde R¹ se selecciona de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, feniloalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄,
25 heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, ariloC₆₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, y cicloalqueniloC₄₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, feniloalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, ariloC₆₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, y cicloalqueniloC₄₋₆ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido
30 por uno o más grupos seleccionados de halógeno, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxí, y -NR⁵R⁶;

R² se selecciona de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄ usado en la definición de R²
35

está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxi y $-NR^5R^6$;

R^3 se selecciona de alquilo C_{2-5} , heterocicloalquilo C_{3-6} ,
 $R^6-N-\frac{R^8}{\text{alquilo}}$ y $R^6-O-\frac{R^8}{\text{alquilo}}$ opcionalmente sustituido con uno o más
 5 alquilo C_{1-6} ;

en donde dicho heterocicloalquilo C_{3-6} contiene al menos un átomo de
 anillo de nitrógeno y el radical de heterocicloalquilo C_{3-6} está localizado en el
 10 al menos un átomo de anillo de nitrógeno, y cada uno de R^8 y R^9 es
 seleccionado independientemente de $-H$, alquilo C_{1-6} , morfolinil-alquilo C_{1-3} ,
 pirrolidinil-alquilo C_{1-3} , y piperidinil-alquilo C_{1-3} , en donde dicho alquilo C_{1-6} ,
 morfolinil-alquilo C_{1-3} , pirrolidinil-alquilo C_{1-3} , y piperidinil-alquilo C_{1-3} está
 15 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
 metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxi y $-NR^5R^6$; y

R^4 , R^5 y R^6 son seleccionados independientemente de $-H$ y
 alquilo C_{1-3} .

20 Una realización adicional de la invención provee compuestos de
 Formula I, en donde

R^1 se selecciona de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo,
 ciclopropilmetilo, ciclohexiletilo, ciclopentiletilo, 4,4-difluorociclohexilmetilo,
 25 tetrahidropiranilmetilo, tetrahidropiraniletilo, tetrahidrofuranilmetilo, 1-
 piperidiniletilo, N-metil-2-piperidinilmetilo;

R^2 se selecciona de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-
 metoxi-2-propilo, 2-hidroxilo-propilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-
 30 trifluoroetilo, 1-metil-propilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo,
 etilo, y 2-propilo;

R^3 es alquilo C_{3-5} y $R^6-N-\frac{R^8}{\text{alquilo}}$, en donde R^4 , R^6 y R^9 se seleccionan de
 $-H$ y alquilo C_{1-3} .

Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir, y ser aislados como, formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquier posible enantiómero, diastereómero, racemato o mezclas de los mismos, de un compuesto de Formula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención pueden ser preparadas, por ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante síntesis de materiales de partida óptimamente activos o mediante síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos más adelante.

También se apreciará que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de Formula I. Se entenderá además que la presente invención abarca tautómeros de los compuestos de Formula I.

También se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Se entenderá además que la presente invención abarca todas las formas solvatadas de los compuestos de Formula I.

Dentro del alcance de la invención también están las sales de los compuestos de Formula I. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante la reacción de un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una alquil amina con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl o ácido acético, para producir un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible hacer un sal sal del correspondiente metal de alkali (tal como sodio, potasio, o litio) o un metal alcalino térreo (como calcio) mediante el tratamiento de un compuesto de la presente invención que tiene un protón adecuadamente ácido, tal como un ácido carboxílico o un fenol con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de metal de álcali o alcalino térreo (tal como el etóxido o metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica

(tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas de purificación convencionales.

5 En una realización, el compuesto de Formula I anterior puede ser convertido a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, particularmente, una sal de adición de ácido tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, mehanosulfonato o *p*-toluensulfonato.

10 Hemos encontrado que los compuestos de la invención tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores o ligandos tales como agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos o antagonistas de los receptores CB₁. Más particularmente, los compuestos de la invención muestran actividad como agonistas de los receptores CB₁ y son útiles en
15 terapia, especialmente para el alivio de varias condiciones de dolor tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Sin embargo, esta lista no se debe interpretar como exhaustiva. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles en otros estados de
20 enfermedad en los cuales está presente o implicada la disfunción de los receptores CB₁. Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar el cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.

25 Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente para enfermedades autoinmunes, tales como artritis, para injertos de piel, trasplante de órganos y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades del colágeno, diferentes alergias, para uso como
30 agentes anti-tumor y agentes anti virales.

Los compuestos de la invención son útiles en estados de enfermedad en donde está presente o implica un paradigma la degeneración o disfunción de los receptores canabinoides. Esto puede involucrar el uso de versiones
35 isotópicamente marcadas de los compuestos de la invención en técnicas de diagnóstico y aplicaciones de imagen tal como tomografía de emisión de positrones (PET).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de diarrea, depresión, ansiedad y trastornos relacionados con el estrés tales como trastornos de estrés post-traumático, trastornos de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social, y trastorno obsesivo compulsivo, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, varias enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, diferentes trastornos gastro-intestinales, e.g. constipación, trastornos gastrointestinales funcionales tales como Síndrome de Colon Irritable y Dispepsia Funcional, enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, lesión cerebral traumática, ataque, cardioprotección seguida de infarto al miocardio, lesión espinal y adicción a drogas, incluyendo el tratamiento del alcohol, nicotina, opioides y otro abuso de drogas. Y para trastornos del sistema nervioso simpático, por ejemplo hipertensión.

15

Los compuestos de la invención son útiles como un agente analgésico para uso durante anestesia general y cuidado monitoreado con anestesia. Usualmente se usan combinaciones de agentes con diferentes propiedades para alcanzar los efectos necesarios para mantener el estado anestésico (e.g. amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). En esta combinación se incluyen anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides.

20

También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Formula I anterior, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

25

Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, por medio del cual una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Formula I anterior, es administrado a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

30

Así, la invención provee un compuesto de Formula I, o sal farmacéuticamente aceptable o sulfato del mismo, como se definió anteriormente aquí, para uso en terapia.

35

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se definió anteriormente aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se hagan indicaciones específicas de lo contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar concordantemente. El término "terapia" dentro del contexto de la presente invención, abarca además administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, para mitigar un estado de enfermedad pre-existente, agudo o crónico, o una condición recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y terapia continuada para trastornos crónicos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para la terapia de varias condiciones de dolor incluyendo, pero sin limitarse a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor de cáncer, y dolor visceral.

En uso para terapia en un animal de sangre caliente como un humano, el compuesto de la invención puede ser administrado en forma de una composición farmacéutica convencional mediante cualquier ruta incluyendo oralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratoráxicamente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, intracerebroventricularmente y por inyección a las articulaciones.

En una realización de la invención, la ruta de administración puede ser oral, intravenosa o intramuscular.

La dosis dependerá de la ruta de administración, la severidad de la enfermedad, edad y peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el medico tratante, al determinar el régimen individual y el nivel de dosis en lo más apropiado para un paciente particular.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, cachets, y supositorios.

Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agents saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes desintegradores de tableta; también puede ser un material encapsulante.

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que esta en una mezcla con el compuesto de la invención, o el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las necesidades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y es compactado en la forma y tamaño deseados.

Para preparar las composiciones supositorias, una cera de baja fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso y manteca de cacao, es primero fundida y el ingrediente activo es dispersado allí, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida es luego vertida en moldes de tamaño conveniente y se dejan enfriar y solidificar.

Vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao, y similares.

El término composición también pretende incluir la formulación del componente activo con material encapsulante como un vehículo que provee una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros vehículos) está rodeado por un vehículo que está así en asociación con este. Igualmente se incluyen cachets.

Las tabletas, polvos, cachets, y cápsulas se pueden usar como formas de dosis sólidas adecuadas para administración oral.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Por ejemplo, soluciones de agua estéril o agua propilen glicol de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas
5 también pueden ser formuladas en solución de polietilen glicol acuoso.

Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados, según se
10 desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden hacer dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso como gomas sintéticas naturales, resinas, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de formulación farmacéutica.

15 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente de 0.05% a 99%p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.10 a 50%p, del compuesto de la invención, todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

20 Una cantidad terapéuticamente efectiva para la práctica de la presente invención se puede determinar, mediante el uso de criterios conocidos incluyendo la edad, peso y respuesta del paciente individual, e interpretarse dentro del contexto de la enfermedad que está siendo tratada o
25 que está siendo prevenida, por uno de conocimiento ordinario en la técnica.

Dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de Formula I como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento.

30 También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de Formula I para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

35 Adicionalmente se provee el uso de cualquier compuesto de acuerdo con la Formula I para la fabricación de un medicamento para la terapia de diferentes condiciones de dolor incluyendo, pero sin limitarse a: dolor agudo,

21 55

dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor de cáncer, y dolor visceral.

5 Un aspecto adicional de la invención es un método para la terapia de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, por medio del cual una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la Formula I anterior, es administrado a un paciente en necesidad de tal terapia.

10 Adicionalmente, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

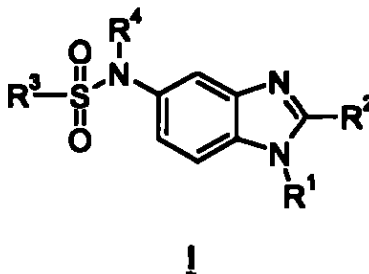
15 Particularmente, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para terapia, más particularmente para terapia del dolor.

20 Además, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

25 Otro aspecto de la invención es un método para preparar los compuestos de la presente invención.

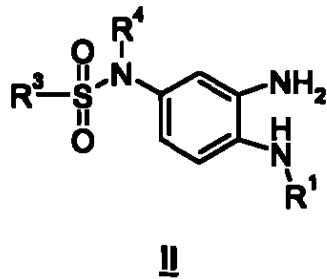
En una realización, el método de la invención es un método para preparar un compuesto de Formula I,

30



JB

que comprende el paso de reaccionar un compuesto de Formula II,



5 con un compuesto de R²COX, en presencia de una base, tal como una alquilamina, y opcionalmente un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, EDC, seguido por el tratamiento con un ácido tal como AcOH,

10 en donde

X se selecciona de Cl, Br, F y OH;

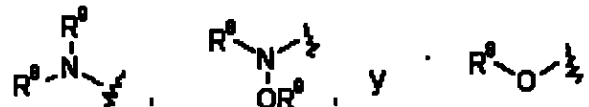
R¹ se selecciona de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, R⁵R⁶N-
 15 alquiloC₁₋₈, R⁵O-alquiloC₁₋₈, R⁵C(=O)N(-R⁶)- alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NS(=O)₂-
 alquiloC₁₋₈, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-alquiloC₁₋₈,
 R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-
 alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈,
 heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈,
 20 hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, R⁵R⁶N-, R⁵O-, R⁵C(=O)N(-R⁶)-, R⁵R⁶NS(=O)₂-,
 R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-, R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-, ariloC₆₋₁₀,
 ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y
 heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀,
 alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)- alquiloC₁₋₈,
 25 cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-
 alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- alquiloC₁₋₈, hidrocarbilaminoC₁₋₁₀,
 ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈,
 heterocicliloC₃₋₈ o heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- usado en la definición de R¹ est's
 30 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
 ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² se selecciona de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀,
 cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈,

heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈, R⁵R⁶N-, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ y heterocicloalquiloC₃₋₈, en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈,
 5 heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ o heterocicloalquiloC₃₋₈ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, y un grupoC₁₋₈ divalente que junto con otro R⁵, R⁶ o R⁷ divalente forma una porción de un anillo;

R³ se selecciona de -H, alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈,



15 heterocicloalquiloC₃₋₈, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquiloC₁₋₈, halógeno, amino y C₁₋₈alcoxi;

cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de -H, alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈, ariloC₆₋₁₀, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, y un grupoC₁₋₈ divalente, que junto con otro grupo divalente seleccionado de R⁸ y R⁹ forma una porción de un anillo, en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈, ariloC₆₋₁₀, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, o grupo C₁₋₈ divalente está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶; y

30 R⁴ se selecciona de -H, alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, y cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈.

Particularmente, el método de la invención es un método para preparar un compuesto de Formula I, en donde

X se selecciona de Cl, Br, F y OH;

R¹ se selecciona de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, fenilo-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, ariloC₆₋₁₀,
 5 heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀, y cicloalqueniloC₄₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, fenilo-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, ariloC₆₋₁₀, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀, y cicloalqueniloC₄₋₆ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos
 10 seleccionados de halógeno, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxi, y -NR⁵R⁶;

R² se selecciona de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄ usado en la definición de R²
 15 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxi y -NR⁵R⁶;

R³ se selecciona de -H, alquiloC₂₋₅, heterocicloalquiloC₃₋₆,

$$\begin{matrix} R^8 \\ | \\ R^9-N \end{matrix} \quad \text{and} \quad \begin{matrix} R^8 \\ | \\ O \end{matrix}$$

 20 alquiloC₁₋₆; opcionalmente sustituido con uno o más

en donde dicho heterocicloalquiloC₃₋₆ contiene al menos un átomo de anillo de nitrógeno y el radical de heterocicloalquiloC₃₋₆ está localizado en el al menos un átomo de anillo de nitrógeno, y cada uno de R⁸ y R⁹ se
 25 selecciona independientemente de -H, alquiloC₁₋₆, morfolinil-alquiloC₁₋₃, pirrolidinil-alquiloC₁₋₃, y piperidinil-alquiloC₁₋₃, en donde dicho alquiloC₁₋₆, morfolinil-alquiloC₁₋₃, pirrolidinil-alquiloC₁₋₃, y piperidinil-alquiloC₁₋₃ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxi y -NR⁵R⁶; y

30 R⁴, R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de- H y alquiloC₁₋₃.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar
 35 de acuerdo con las rutas sintéticas como se describen en el Esquema 1.

hora a 55 °C. La radioactividad (cpm) es contada en un TopCount (Packard) después de agregar 65 µl/agujero de líquido de cintilación MS-20.

Enlace de GTPγS a hCB₁ y hCB₂

5

Membranas de receptor CB₁ humano de Receptor Biology (hCB₁) o receptor CB₂ humano (BioSignal) son descongeladas a 37 °C, pasadas 3 veces a través de una aguja de punta roma de medida 25 y diluidas en el amortiguador de enlace GTPγS (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 5 mM, pH 7.4, 0.1% de BSA). Se evalúa el EC₅₀ y E_{max} de los compuestos de la invención a partir de curvas de dosis-respuesta de 10 puntos hechas en 300µl con la cantidad apropiada de proteína de membrana y 100000-130000 dpm de GTPγ³⁵S por agujero (0.11 –0.14 nM). Se determina el enlace basal y máximo estimulado en ausencia y presencia de Win 55,212-2 1 µM (hCB₂) o 10 µM (hCB₁) respectivamente. Las membranas son pre-incubadas por 5 minutos con GDP 56.25 µM (hCB₂) o 112.5 µM (hCB₁) antes de la distribución en placas (GDP final de 15 µM (hCB₂) o 30 µM (hCB₁)). Las placas son vorticeadas e incubadas por 60 minutos a temperatura ambiente, filtradas sobre Unifiltros GF/B (preenjuagados en agua) con el recolector Tomtec o Packard usando 3 ml de amortiguador de lavado (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, NaCl 50 mM, pH 7.0). Los filtros son secados 1 hora a 55 °C. La radioactividad (cpm) es contada en un TopCount (Packard) después de agregar 65 µl/well de líquido de cintilación MS-20. Se hacen estudios de antagonista reverso de la misma forma excepto que (a) se hace una curva de dosis-respuesta de agonista en presencia de una concentración constante de antagonista, o (b) se hace una curva de dosis-respuesta en presencia de una concentración constante de agonista.

30 Basados en los ensayos anteriores, se determina la constante de disociación (K_i) para un compuesto particular de la invención hacia un receptor particular usando la siguiente ecuación:

$$K_i = IC_{50}/(1+[rad]/K_d),$$

35

En donde IC_{50} es la concentración del compuesto de la invención a la cual se ha observado el 50% de desplazamiento;

5 [rad] es una concentración de ligando radiactivo estándar o de referencia en ese momento; y

K_d es la constante de disociación del ligando radiactivo hacia el receptor particular.

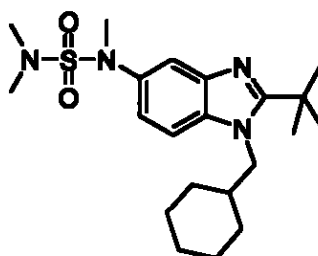
10 Usando los ensayos mencionados anteriormente, se mide que la K_i hacia los receptores CB_1 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención esté en el rango de 5 - 25 nM. La K_i hacia receptores CB_2 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención se mide que esté en el rango de aproximadamente 0.7 – 3.5 nM. Se mide que el EC_{50}
15 hacia los receptores CB_1 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención esté en el rango de aproximadamente 24-84 nM. Se mide que el E_{max} hacia los receptores CB_1 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención esté en el rango de aproximadamente 105-116%.

20 **EJEMPLOS**

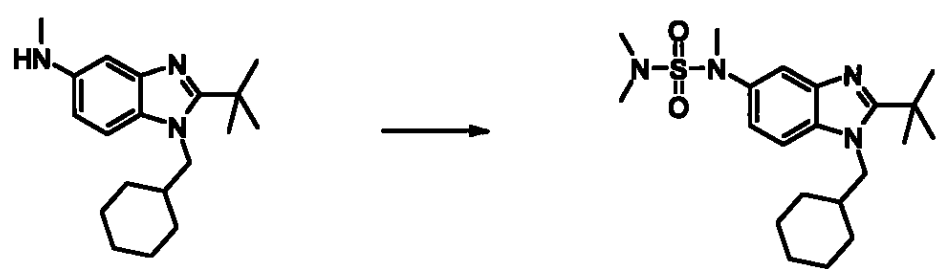
La invención se describirá mejor en más detalle por medio de los siguientes Ejemplos que describen los métodos mediante los cuales los compuestos de la presente invención se pueden preparar, purificar, analizar
25 y probar biológicamente, y que no se deben interpretar como limitantes de la invención.

Ejemplo 1

30 ***N*-[2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N,N,N*-trimetilsulfamida**



Paso A. N-[2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-yl]-N,N,N-trimetilsulfamida

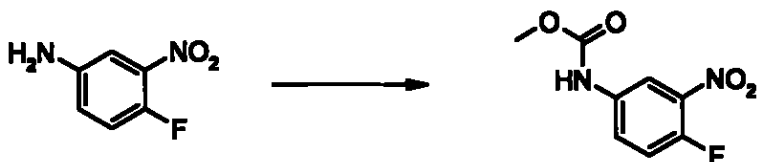


5

2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-metil-1H-benzimidazol-5-amina (40 mg, 0.133 mmol) (para preparación, ver los siguientes pasos B, C, D, E y F) y cloruro de dimetilsulfamoilo (0.020 mL, 0.173 mmol) se agitaron en 3 mL de diclorometano que contiene una cantidad catalítica de DMAP durante la noche a ta. El solvente fue evaporado. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 36 mg (52%); RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.22 (m, 5H), 1.62 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.67 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.29 (s, 3H), 4.44 (d, J = 7.62 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 9.08, 2.05 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.98 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 407.3; Anal. Calc para C₂₁H₃₄N₄O₂S + 1.3 TFA + 0.3 H₂O: C, 50.60; H, 6.46; N, 10.00. Encontrado: C, 50.64; H, 6.47; N, 10.15.

20

Paso B. Metil (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato

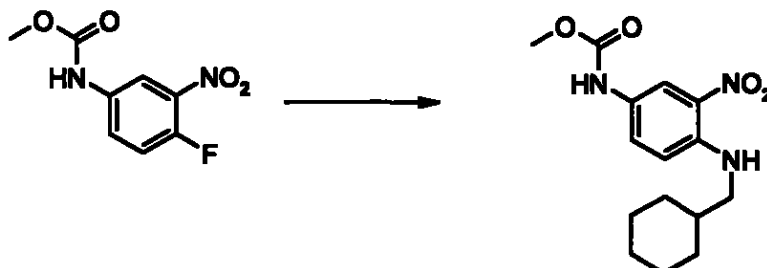


Se agregó por gotas metil cloroformato (13.2 mL, 170.2 mmol) a una solución fría (0°C) en diclorometano (200 mL) de 4-fluoro-3-nitro anilina (24.15 g, 154.7 mmol) y DIPEA (35 mL, 201 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La solución fue entonces diluida con 200 mL de diclorometano y se lavó con HCl 2M, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue concentrado y el producto se usó directamente para

30

el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 35.5 g (99%); RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 3.81 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 6.35, 2.64 Hz, 1H).

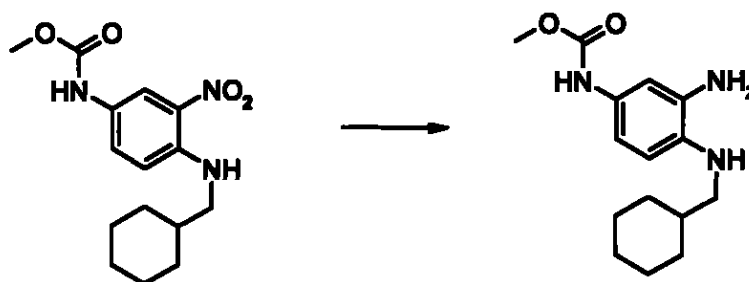
5 **Paso C. Metil {4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}carbamato**



Metil (4-fluoro-3-nitrofenilo)carbamato (1.00 g, 4.67 mmol) y ciclohexilmetil
 10 amina (0.730 mL, 5.60 mmol) se agitaron en EtOH (20 mL) que contiene
 TEA (1.0 mL, 7.00 mmol) a 75°C por 24h. El solvente fue concentrado. El
 residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución al 5% de $KHSO_4$,
 solución saturada de $NaHCO_3$, salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. El
 producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash usando
 15 hex:EtOAc 4:1 sobre gel de sílice. Rendimiento: 1.05 g (73%); RMN H^1 (400
 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.04 (ddd, J = 24.02, 12.11, 2.93 Hz, 2H), 1.25
 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.86 (m, 1H),
 3.14 (dd, J = 6.44, 5.66 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.46 (m, 1H), 6.84 (d, J = 9.37
 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H).

20

Paso D. Metil {3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}carbamato

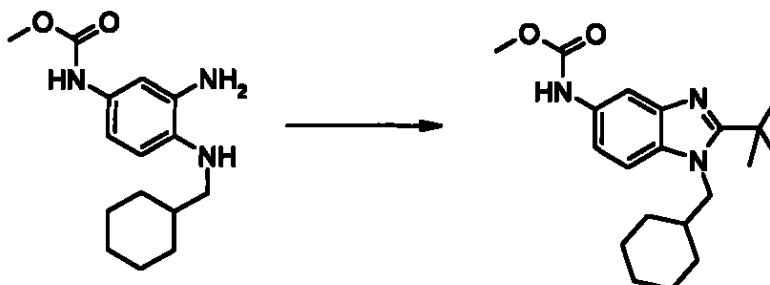


25 Se disolvió metil {4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}carbamato (1.05 g,
 3.42 mmol) en 30 mL de EtOAc que contiene una cantidad catalítica de 10%
 de Pd/C. La solución se agitó en un aparato de hidrogenación Parr bajo

atmósfera de H₂ (40 psi = 275,8 Pa) a ta durante la noche. La solución fue filtrada a través de Celita y el solvente se evaporó. El producto se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 950 mg (99%). MS (ESI) (M+H)⁺ 277.9.

5

**Paso E. Metil [2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-
il]carbamato**



10

Se disolvieron Metil {3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}carbamato (950 mg, 3.43 mmol) y DMAP (100 mg, 0.858 mmol) en 25 mL de diclorometano. Se agrego cloruro de trimetilacetilo (0.460 mL, 3.77 mmol) por gotas y la solución se agitó a ta por 1h. El solvente fue concentrado. El residuo se dividió en dos porciones y cada una de ellas se disolvió en 3 mL de AcOH glacial en un tubo sellado. Las soluciones se calentaron a 150°C usando un instrumento de microondas Personal Chemistry Smith Synthesizer por tres intervalos de 30 min (3 X 30 min). Los contenidos de los dos tubos fueron combinados y el solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash usando diclorometano:dielil éter / 3:1. Rendimiento: 656 mg (56%); RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.08 (m, 2H), 1.18 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 5.96, 3.22 Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.10 (d, J = 7.42 Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.59 (d, J = 1.76 Hz, 1H).

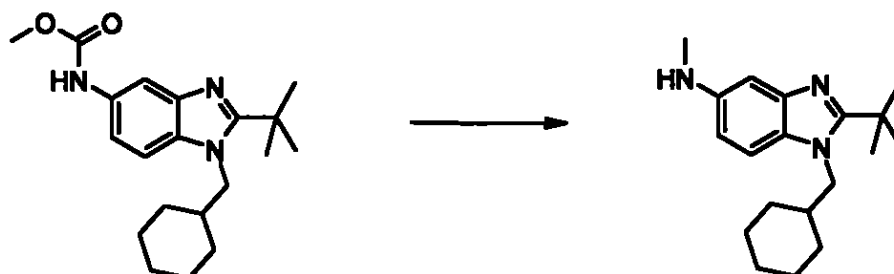
15

20

25

30

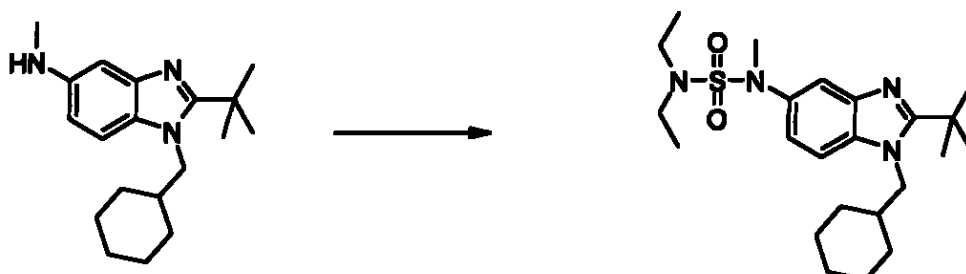
Paso F. 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-metil-1H-benzimidazol-5-amina



- 5 Se disolvió metil [2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]carbamato (650 mg, 1.89 mmol) en 20 mL de THF a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó por gotas HCl 1M/éter (2.65 mL, 2.65 mmol) y la solución se agitó a 0°C por 15min. Luego se agregó lentamente LiAlH₄ (360 mg, 9.45 mmol) y la solución se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción fue
- 10 neutralizada a 0°C mediante la adición de MeOH (5 mL) seguido por agua (10 mL). La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue evaporado y el producto se usó directamente para el Paso A sin purificación adicional. Rendimiento: 544 mg (96%). RMN H¹ (400 MHz,
- 15 CLOROFORMO-D) δ 1.08 (s, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.64 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 4.06 (d, J = 7.62 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 8.69, 2.25 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.59 Hz, 1H).

20 Ejemplo 2

N-[2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-ilo]-N',N'-dietil-N-metilsulfamida



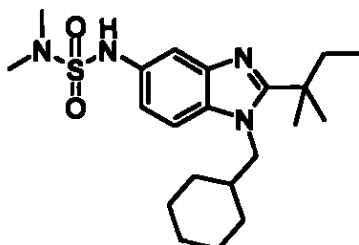
25

Una solución de dietilamina (0.103 mL, 1.00 mmol) en 1 mL de diclorometano y TEA (0.140 mL, 1.00 mmol) se agregaron secuencialmente

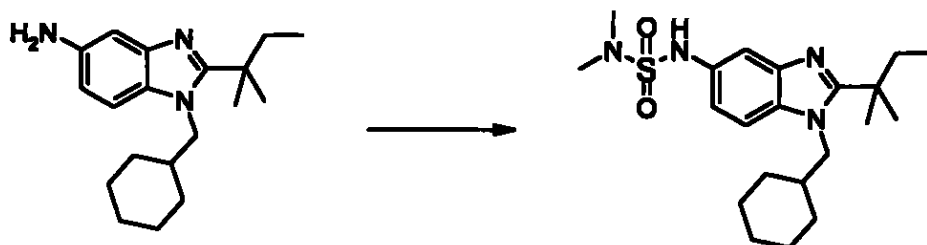
a una solución fría (0°C) de SO₂Cl₂ (0.160 mL, 2.00 mmol) en diclorometano (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución fue entonces agitada a ta por 3h. La solución fue lavada con solución al 5% de KHSO₄, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue concentrado. El residuo fue entonces disuelto en 1 mL de diclorometano, al cual se le agregó por gotas una solución de 2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (25 mg, 0.0835 mmol) y DMAP (catalítica) en 1 mL de diclorometano. La solución se agitó a ta por 24h. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 30-80% de CH₃CN/H₂O y liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 15 mg (33%); RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.13 (t, J = 7.13Hz, 6H), 1.24 (m, 5H), 1.63 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 4.46 (d, J = 7.62Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.98, 2.15Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.98Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 435.2; Anal. Calc. Para C₂₃H₃₈N₄O₂S + 1.2 TFA + 0.8 H₂O: C, 52.07; H, 7.02; N, 9.56. Encontrado: C, 52.00; H, 7.01; N, 9.55.

Ejemplo 3

***N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N,N*-dimetil-sulfamida**

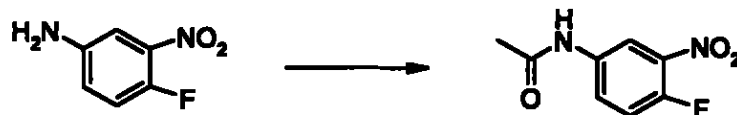


Paso A. *N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N,N*-dimetil-sulfamida



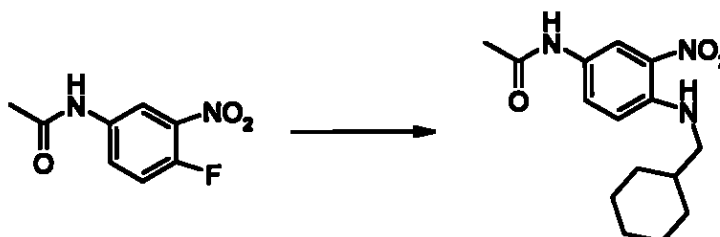
Se agregó DMAP (80.1 mg, 0.65 mmol) a una solución de 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (69.5 mg, 0.18 mmol) (para preparación, ver los siguientes pasos B, C, D, E y F) en acetonitrilo (10 mL) a 0 °C, seguido por la adición de cloruro de dimetilsulfamilo (22 uL, 28.7 mg, 0.20 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo por 20 h y luego se neutralizó con MeOH (2 mL). Después de la evaporación del solvente, el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con solución acuosa de NaCl (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación, el residuo fue purificado mediante MPLC (hexanos/EtOAc 1:1 como eluyente sobre gel de sílice) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (56.2 mg, 76%), que fue convertido a un sólido blanco como una sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0.84 (t, J=7.52 Hz, 3 H), 1.24 (m, 5 H), 1.64 (m, 2 H), 1.66 (s, 6 H), 1.71 (m, 1 H), 1.78 (m, 2 H), 2.01 (q, J=7.55 Hz, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 2.82 (s, 6 H), 4.44 (d, J=7.81 Hz, 2 H), 7.37 (dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 407.3; Anal. Calc. para C₂₁H₃₄N₄O₂S + 1.0 TFA + 0.2 H₂O: C, 52.70; H, 6.81; N, 10.69. Encontrado: C, 52.70; H, 6.66; N, 10.45.

Paso B. *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida



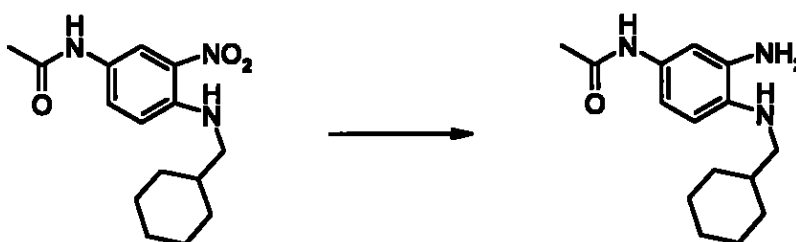
Se agregó 4-fluoro-3-nitro-anilina (45.0 g, 288.2 mmol) por porciones a anhídrido acético (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El sólido blanco fue recolectado y secado *in vacuo* para dar el compuesto del título (42.0 g, 70%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (s, 3 H), 7.26 (m, 1 H), 7.50 (s broad, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 8.23 (dd, J=6.44, 2.73 Hz, 1 H).

Paso C. *N*-[4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil]acetamida



- 5 Se agregó ciclohexilmetilamina (2.86 mL, 2.49 g, 22.0 mmol) a una mezcla de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (3.96 g, 20.0 mmol) y carbonato de sodio (4.66 g, 44 mmol) en EtOH (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó por 48 h a 60 °C, y se diluyó con H₂O (800 mL). El sólido naranja se precipitó y recolectó para dar el producto deseado
- 10 (6.60 g, 100%). MS (ESI) (M+H)⁺: 292.32.

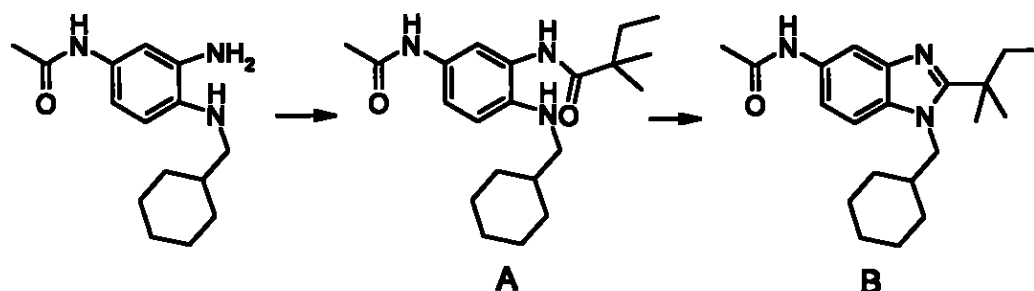
Paso D. *N*-[3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil]acetamida



15

- El producto crudo anterior *N*-[4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil]acetamida (6.60 g) fue hidrogenado en acetato de etilo (300 mL) catalizado por 10% de Pd/C (0.5 g) a 20-30 psi (137,9 – 206,8 Pa) de H₂ en agitador Parr por 4.5 h a temperatura ambiente. Después de filtración a través de celita y
- 20 concentración, se obtuvieron 5.08 g (97%) de un sólido púrpura, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 1.00 (m, 2 H), 1.24 (m, 3 H), 1.59 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.91 (d, *J*=6.64 Hz, 2 H), 3.37 (s broad, 3 H), 6.56 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 6.69 (dd, *J*=8.30, 2.25 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.12 (d, *J*=2.34 Hz, 1 H).
- 25 MS (ESI) (M+H)⁺: 262.31.

Paso E. *N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-ilo]acetamida



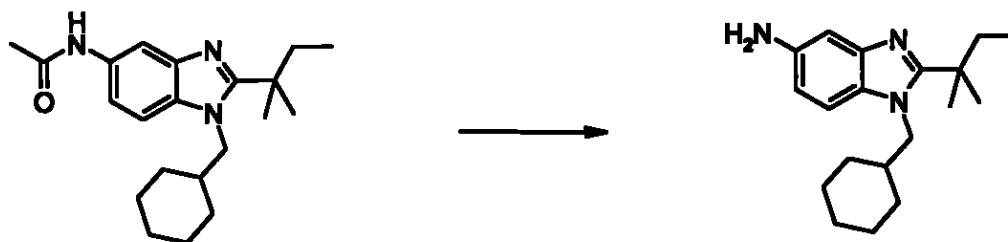
5

Se agregó DMAP (0.65 g, 5.3 mmol) a una suspensión de *N*-(3-amino-4-
 [(ciclohexilmetil)amino]fenil)acetamida (2.09 g, 8.0 mmol) en diclorometano
 (40 mL) a -10 °C, seguido por la adición de cloruro de 2,2-dimetilbutirilo
 (1.51 g, 11.2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a
 10 temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, se
 obtuvieron 4.14 g de un sólido café, que fue consistente con el producto A de
 acoplamiento deseado. MS (ESI) (M+H)⁺ = 360.07.

308.1 mg del producto A crudo anterior se disolvieron en 1,2-dicloroetano (5
 15 mL) en un tubo de prueba tapado con teflón. El recipiente fue irradiado con
 microondas por 3 h a 170 °C. A la evaporación del solvente, el residuo se
 disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con solución acuosa de NaOH 2N (10
 mL), solución acuosa saturada de NaCl (10 mL) y secado sobre Na₂SO₄.
 Después de filtración y evaporación, el residuo fue purificado mediante
 20 MPLC (hexanos/EtOAc 1:1 como eluyente sobre gel de sílice) para dar el
 compuesto del título como un sólido amarillo claro (111.0 mg, 55%), que fue
 convertido a un sólido blanco como una sal de TFA. RMN H¹ (400 MHz,
 CD₃OD): δ 0.84 (t, J=7.52 Hz, 3 H), 1.25 (m, 5 H), 1.63 (m, 2 H), 1.66 (s, 6
 H), 1.70 (m, 1 H), 1.77 (m, 2 H), 2.01 (q, J=7.42 Hz, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 2.18
 25 (s, 3 H), 4.44 (d, J=7.81 Hz, 2 H), 7.50 (dd, J=8.98, 1.95 Hz, 1 H), 7.84 (d,
 J=9.18 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=1.76 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺: 342.05.

30

Paso F. 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-amina



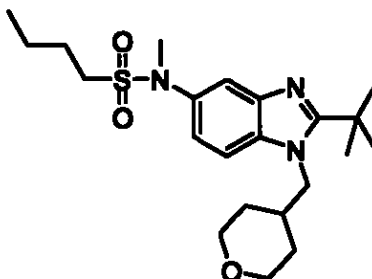
5

Se disolvió *N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acetamida (110.0 mg, 0.32 mmol) en EtOH (3 mL) y HCl 2*N* (2 mL) en un tubo de prueba tapado con teflón. El recipiente fue irradiado por microondas por 45 min. a 120 °C. A la evaporación del solvente, el compuesto del título se obtuvo como un sólido gris blanco (117.8 mg, 100%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0.87 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H), 1.27 (m, 5 H), 1.66 (m, 3 H), 1.71 (s, 6 H), 1.78 (m, 2 H), 2.05 (q, *J*=7.42 Hz, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 4.53 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.66 (dd, *J*=8.79, 1.56 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H); MS (ESI) (*M*+*H*)⁺: 300.05.

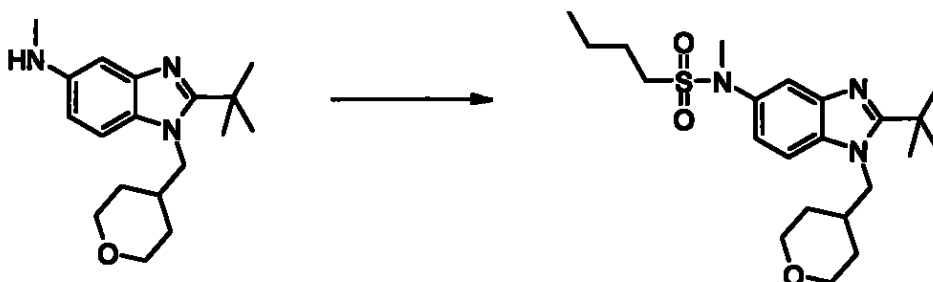
15

Ejemplo 4

***N*-[2-ter-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilbutano-1-sulfonamida**



Paso A: *N*-[2-ter-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilbutano-1-sulfonamida

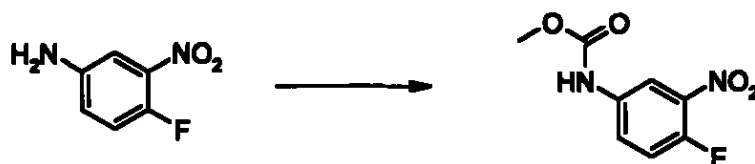


37 71

2-ter-butil-N-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina
(para preparación ver los siguientes Pasos B, C, D, E y F) (38 mg, 0.126
mmol) y cloruro de 1-butanosulfonilo (0.025 mL, 0.189 mmol) se agitaron en
5 3 mL de DCM que contiene una cantidad catalítica de DMAP a ta durante la
noche. El solvente fue evaporado y el producto fue purificado mediante
HPLC de fase reversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y liofilizado
produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente.
Rendimiento: 39 mg (58%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 0.88 - 0.94
10 (m, J=7.42, 7.42 Hz, 3 H), 1.43 (dq, J=15.06, 7.41 Hz, 2 H), 1.53 - 1.59 (m, 2
H,) 1.59 - 1.66 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 1.71 - 1.77 (m, 2 H), 2.35 - 2.42 (m, 1
H), 3.10 - 3.16 (m, 2 H), 3.35 (dt, J=11.52, 2.73 Hz, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.93
(d, J=3.12 Hz, 1 H), 3.96 (d, J=3.71 Hz, 1 H), 4.54 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 7.69
(dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=8.98 Hz, 1 H);
15 MS (ESI) (M+H)⁺ 422.2; Anal. Calc para C₂₂H₃₅N₃O₃S + 1.3 TFA + 1.2 H₂O:
C, 49.96; H, 6.60; N, 7.10. Encontrado: C, 49.98; H, 6.67; N, 6.83.

Paso B: Metil (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato

20

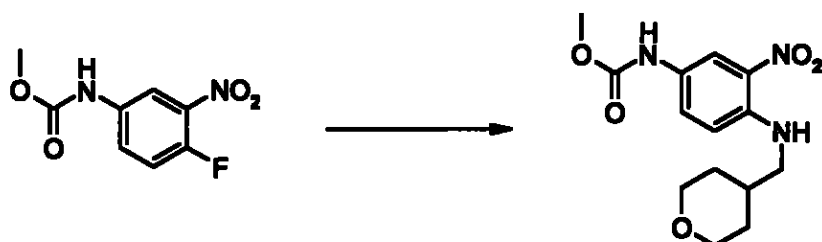


25

30

Se agregó metil cloroformato (13.2 mL, 170.2 mmol) por gotas a una
solución fría (0°C) en diclorometano (200 mL) de 4-fluoro-3-nitro anilina
(24.15 g, 154.7 mmol) y DIPEA (35 mL, 201 mmol). La mezcla de reacción
se agitó a ta durante la noche. La solución fue entonces diluida con 200 mL
de diclorometano y se lavó con HCl 2M, salmuera y se secó sobre MgSO₄
anhidro. El solvente fue concentrado y el producto se usó directamente para
el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 35.5 g (99%). RMN
H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 3.81 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.23 (m, 1H),
7.72 (d, J = 8.59Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 6.35, 2.64Hz, 1H).

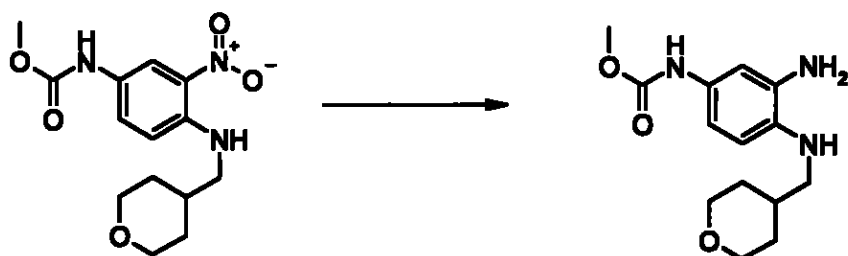
Paso C: Metil {3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato



5

Metil (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato (2.0g, 9.32 mmol) y 4-aminometil tetrahidropirano (1.28g, 11.2 mmol) se agitaron en 50 mL de EtOH que contiene TEA (2.0 mL, 14.0 mmol) a 75°C por 48h. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con 5% de KHSO₄, acuoso, solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash de gel de sílice usando hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente. Rendimiento: 2.53g (88%). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1.42 (ddd, J=25.24, 12.06, 4.49 Hz, 2 H), 1.73 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 1.76 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 1.88 - 2.01 (m, 1 H), 3.22 (dd, J=6.74, 5.57 Hz, 2 H), 3.42 (td, J=11.86, 2.05 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.01 (d, J=4.30 Hz, 1 H), 4.04 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 6.48 (br.s, 1 H), 6.85 (d, J=9.37 Hz, 1 H), 7.65 (br.s, 1 H), 8.03 - 8.09 (m, 2 H).

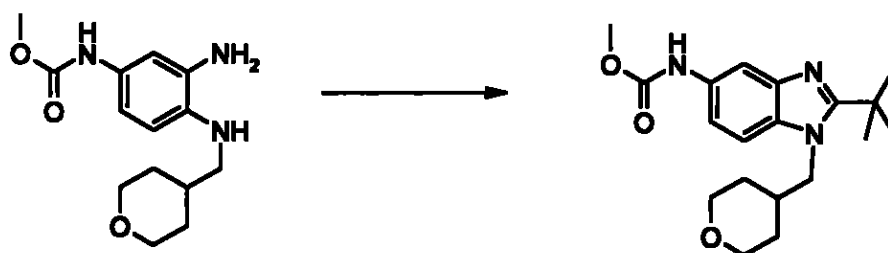
Paso D: Metil {3-amino-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato



Se disolvió metil {3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato (2.53g, 8.18 mmol) en 50 mL de EtOAc que contiene una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La solución se agitó bajo atmósfera de H₂ (40 psi = 275,8 Pa) usando un aparato de hidrogenación

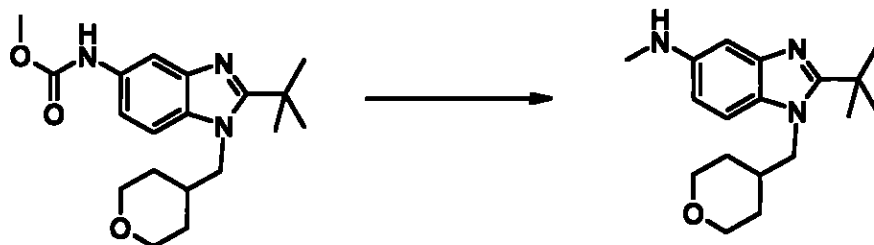
Parr durante la noche a ta. La solución fue filtrada a través de celita y el solvente fue evaporado. Rendimiento: 2.29g (99%). RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1.40 (ddd, $J=25.09, 12.01, 4.49$ Hz, 2 H), 1.70 - 1.74 (m, 1 H), 1.74 - 1.77 (m, 1 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H), 2.99 (d, $J=6.64$ Hz, 2 H), 3.34 (br.s, 2 H), 3.41 (dt, $J=11.81, 2.15$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.99 (d, $J=3.51$ Hz, 1 H), 4.02 (d, $J=3.51$ Hz, 1 H), 6.38 (br.s, 1 H), 6.55 - 6.60 (m, 1 H), 6.62 - 6.68 (m, 1 H), 6.95 (br.s, 1 H).

Paso E: Metil [2-ter-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]carbamato



Metil {3-amino-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato (2.29 g, 8.20 mmol) y DMAP (0.20 g, 1.64 mmol) se disolvieron en 75 mL de DCM. Se agregó cloruro de trimetilacetilo (1.10 mL, 9.02 mmol) por gotas y la solución se agitó a ta por 2h. La solución se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$, salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. El residuo se disolvió en 25 mL de AcOH y se calentó a $125^\circ C$ por 1h usando un aparato microondas Personal Chemistry. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$, salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash de gel de sílice usando hexanos:acetona 4:3 como eluyente. Rendimiento: 1.81g (64%). RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1.48 - 1.54 (m, 4 H) 1.56 (s, 9 H) 2.23 - 2.35 (m, 1 H) 3.27 - 3.35 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.96 (t, $J=2.93$ Hz, 1 H) 3.99 (t, $J=3.03$ Hz, 1 H) 4.18 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H) 6.63 (br.s, 1 H) 7.24 - 7.28 (m, 1 H) 7.41 (br.s, 1 H) 7.61 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H).

Paso F: 2-ter-butil-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina



5

Se disolvió metil [2-ter-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]carbarnato (1.80 g, 5.21 mmol) en 75 mL de THF a 0°C. Se agregó HCl 1M/éter (7.3 mL, 7.29 mmol) por gotas y la solución se agitó a 0°C por 15 min. Se adicionó LiAlH₄ (988 mg, 26.1 mmol) lentamente y la solución se agitó a ta durante la noche. La reacción fue neutralizada a 0°C por la adición de MeOH (5 mL) seguido por agua (10 mL) y la solución se dejó en agitación a ta por 30 min. Se agregó Na₂SO₄ anhidro (10 g) y la solución se agitó a ta por otros 30 min. La solución fue filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue evaporado. Rendimiento: 1.54g (98%). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1.49 - 1.53 (m, 4 H), 1.53 - 1.57 (m, 9 H), 2.22 - 2.32 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 3.26 - 3.35 (m, 2 H), 3.95 (t, J=3.03 Hz, 1 H), 3.97 - 4.00 (m, 1 H), 4.13 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 6.61 (dd, J=8.59, 2.15 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

10

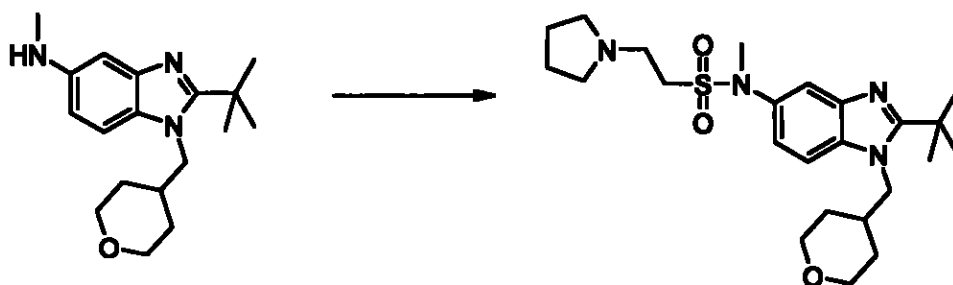
15

20

Ejemplo 5:

N-[2-ter-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-2-pirrolidin-1-iletanosulfonamida

25

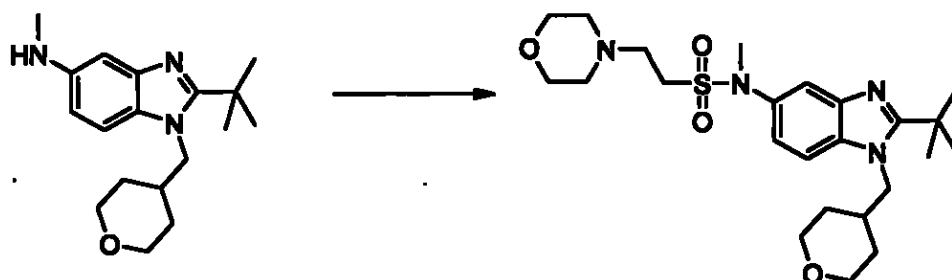


Se disolvió 2-ter-butil-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina (30 mg, 0.0996 mmol) en 2 mL de DCE que contiene piridina (0.012 mL, 0.149 mmol). Se agregó cloruro de 2-cloro-1-etanosulfonilo (0.012 mL, 0.129 mmol) y la solución se agitó a ta por 3h. Se
 5 adicionó pirrolidina (0.080 mL, 0.996 mmol) y la solución se agitó a ta por 3h. La solución se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 44
 10 mg (77%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.50 - 1.56 (m, 2 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 1.68 (s, 9 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 2.09 - 2.20 (m, 2 H), 2.32 - 2.43 (m, 1 H), 3.06 - 3.21 (m, 2 H), 3.35 (td, J=11.67, 2.25 Hz, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.63 - 3.77 (m, 6 H), 3.93 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 3.96 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 4.53 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J=8.98, 1.95 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=1.56 Hz,
 15 1 H), 7.95 (d, J=8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 463.1.

Ejemplo 6:

N-[2-ter-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-2-morfolin-4-iletanosulfonamida

20



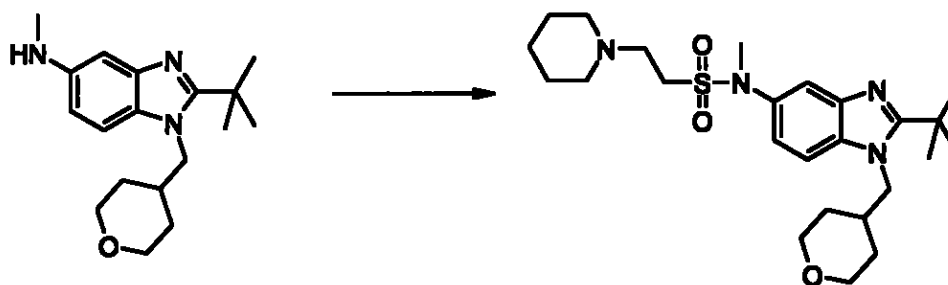
Seguendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5, usando 2-ter-butil-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina (36 mg, 0.119 mmol), cloruro de 2-cloro-1-etanosulfonilo (0.015 mL, 0.143 mmol), piridina (0.015 mL, 0.179 mmol) y morfolina (0.050 mL, 0.595 mmol) en 3 mL de DCE. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y liofilizado, produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 42 mg (50%). RMN H¹
 25 (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.51 - 1.57 (m, 2 H), 1.58 - 1.66 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 3.31 - 3.40 (m, 4 H), 3.45 (s, 3 H), 3.57 - 3.63 (m, 2 H), 3.68 - 3.75 (m, 2 H), 3.89 (br.s, 2 H), 3.93 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 3.96
 30

(d, J=2.34 Hz, 1 H), 4.55 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.70 (dd, J=8.98, 1.95 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 479.0; Anal. Calc para C₂₄H₃₈N₄O₄S + 2.5 TFA + 1.0 H₂O: C, 44.56; H, 5.48; N, 7.17. Encontrado: C, 44.53; H, 5.38; N, 7.26.

5

Ejemplo 7

N-[2-ter-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-2-piperidin-1-iletanosulfonamida



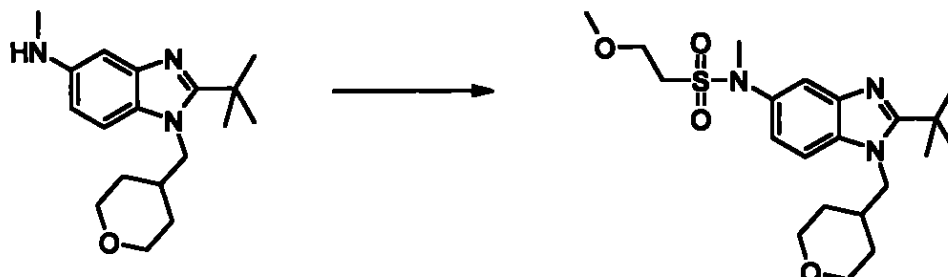
10

Seguendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5, usando 2-ter-butil-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina (130 mg, 0.431 mmol), cloruro de 2-cloro-1-etanosulfonilo (0.054 mL, 0.517 mmol), 15 piridina (0.052 mL, 0.647 mmol) y piperidina (0.213 mL, 2.16 mmol) en 5 mL de DCE. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 52 mg (20%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.52 - 1.58 (m, 2 H), 1.59 - 1.68 (m, 2 H), 1.70 (s, 9 H), 1.73 - 1.84 (m, 3 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 2.34 - 2.42 (m, 1 H), 2.98 (t, J=11.72 Hz, 2 H) 3.35 (td, J=11.57, 2.44 Hz, 2 H) 3.45 (s, 3 H) 3.50 - 3.53 (m, 2 H), 3.54 - 3.59 (m, 2 H), 3.68 - 3.74 (m, 2 H), 3.93 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 3.96 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 4.56 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 7.71 (dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 477.0; Anal. Calc para C₂₅H₄₀N₄O₃S + 3.4 TFA + 0.9 H₂O: C, 43.38; H, 5.17; 20 N, 6.36. Encontrado: C, 43.41; H, 5.14; N, 6.36.

30

Ejemplo 8

***N*-[2-ter-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-2-metoxi-*N*-metiletanosulfonamida**



5

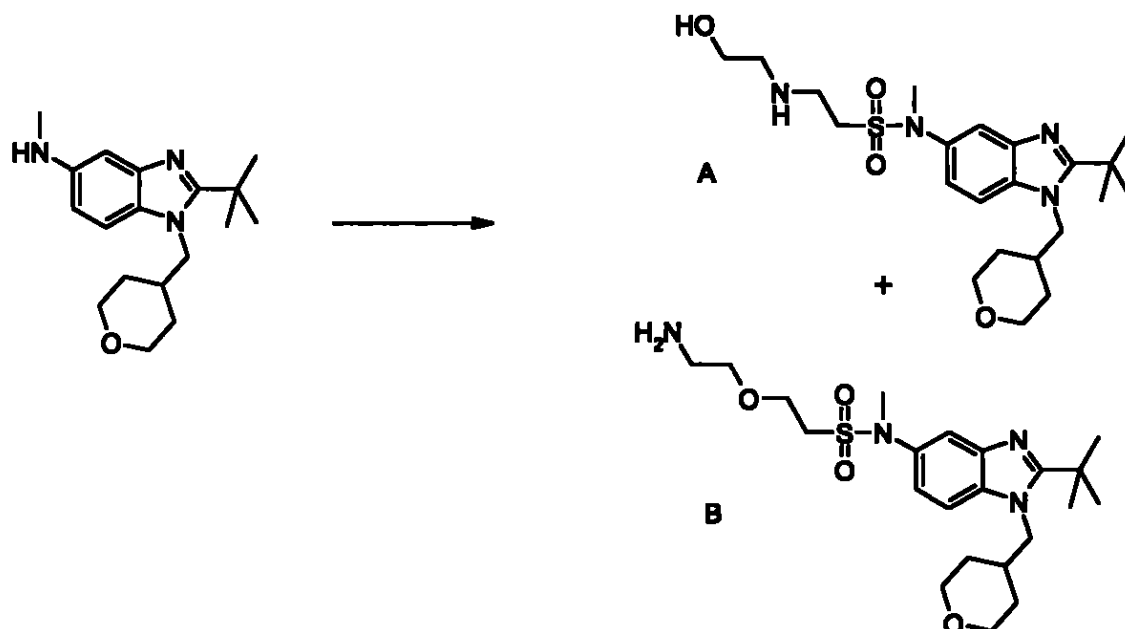
Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5, usando 2-ter-butil-*N*-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-amina (60 mg, 0.199 mmol), cloruro de 2-cloro-1-etanosulfonilo (0.024 mL, 0.299 mmol), piridina (0.024 mL, 0.299 mmol) y NaOMe 2M/MeOH (0.5 mL) en 3 mL de DCE. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 20 mg (20%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.52 - 1.57 (m, 2 H), 1.57 - 1.63 (m, 2 H), 1.67 (s, 9 H), 2.35 - 2.41 (m, 1 H), 3.32 - 3.35 (m, 4 H), 3.36 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.75 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.93 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 3.95 (d, J=3.71 Hz, 1 H), 4.52 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=9.18 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 424.0; Anal. Calc para C₂₁H₃₃N₃O₄S + 1.2 TFA + 0.9 H₂O: C, 48.74; H, 6.29; N, 7.29. Encontrado: C, 48.69; H, 6.19; N, 7.50.

Ejemplo 9

Producto A: *N*-[2-ter-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-2-[(2-hidroxi-etil)amino]-*N*-metiletanosulfonamida

Producto B: 2-(2-aminoetoxi)-*N*-[2-ter-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-*N*-metiletanosulfonamida

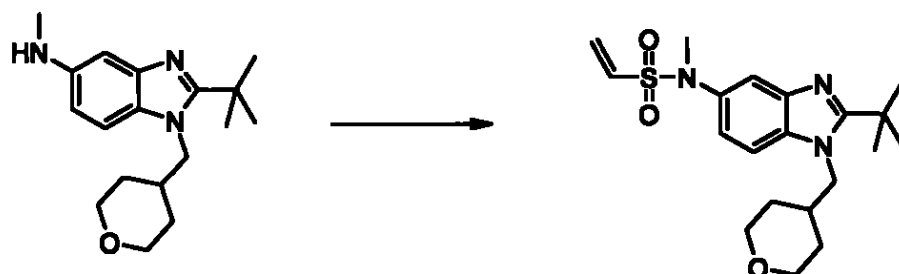
30



Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5, usando 2-ter-butyl-N-
 metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-amina (33 mg,
 5 0.109 mmol), cloruro de 2-cloro-1-etanosulfonilo (0.014 mL, 0.131 mmol),
 piridina (0.013 mL, 0.164 mmol) y etanolamina (0.066 mL, 1.09 mmol) en 3
 mL de DCE. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa
 usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y liofilizado produciendo los compuestos del
 título como las sales de TFA correspondientes. Rendimiento: Producto A: 37
 10 mg (60%); Producto B: 14 mg (23%). Producto A: RMN H¹ (400 MHz,
 METANOL-D₄): δ 1.51 - 1.57 (m, 2 H), 1.56 - 1.63 (m, 2 H), 1.68 (s, 9 H),
 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 3.16 - 3.21 (m, 2 H), 3.35 (td, J=11.57, 2.44 Hz, 2 H),
 3.45 (s, 3 H), 3.49 - 3.55 (m, 2 H), 3.59 - 3.64 (m, 2 H), 3.75 - 3.80 (m, 2 H),
 3.93 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 3.96 (d, J=2.73 Hz, 1 H), 4.54 (d, J=7.62 Hz, 2 H),
 7.68 (dd, J=8.98, 1.95 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=8.79 Hz,
 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 453.0; Anal. Calc para C₂₂H₃₉N₄O₄S + 2.6 TFA + 1.5
 H₂O: C, 42.10; H, 5.40; N, 7.22. Encontrado: C, 42.02; H, 5.25; N, 7.41.
 Producto B: ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.50 - 1.56 (m, 2 H), 1.55 -
 1.64 (m, 2 H), 1.66 (s, 9 H), 2.33 - 2.41 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 3.18 (t, J=5.66
 20 Hz, 2 H), 3.31 - 3.40 (m, 4 H), 3.62 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.90 - 3.97 (m, 4 H),
 4.47 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 6.90 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=9.37, 2.34 Hz,
 1 H), 7.75 (d, J=9.37 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 453.0; Anal. Calc para
 C₂₂H₃₉N₄O₄S + 1.5 TFA: C, 48.15; H, 6.06; N, 8.97. Encontrado: C, 48.34;
 H, 6.22; N, 8.57.

Ejemplo 10

***N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metiletilensulfonamida**



5

Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5, usando 2-*ter*-butil-*N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (49 mg, 0.163 mmol), cloruro de 2-cloro-1-etanosulfonilo (0.022 mL, 0.212 mmol), piridina (0.020 mL, 0.245 mmol) y aminácido 2M/EtOH (0.5 mL) en 3 mL de DCE. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 34 mg (41%). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.52 - 1.58 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 2.34 - 2.43 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H), 3.93 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 3.95 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 4.55 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 6.10 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 6.13 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J=16.50, 10.06 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 392.0; Anal. Calc para C₂₀H₂₉N₃O₃S + 1.3 TFA + 0.3 H₂O: C, 49.79; H, 5.71; N, 7.71. Encontrado: C, 49.81; H, 5.77; N, 7.74.

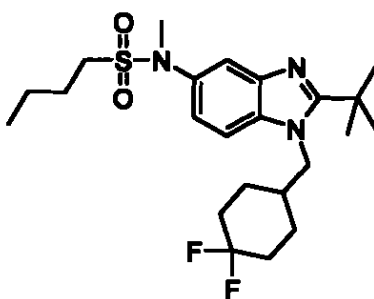
15

20

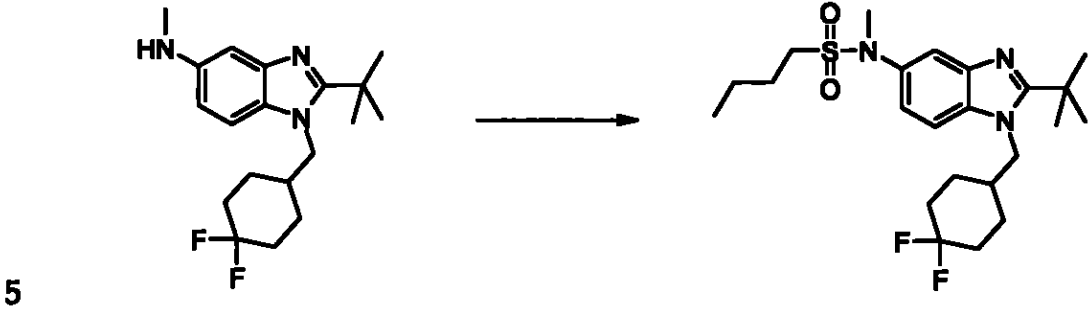
Ejemplo 11

***N*-[2-*ter*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbutano-1-sulfonamida**

25



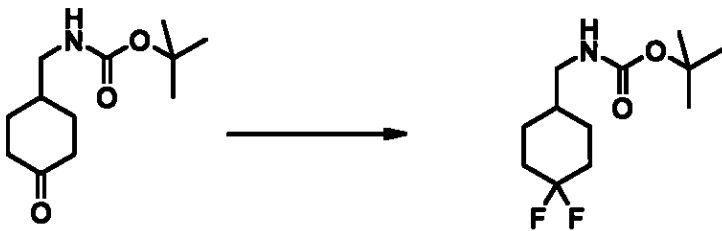
Paso A: *N*-[2-*ter*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbutano-1-sulfonamida



2-*ter*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (para preparación ver los siguientes Pasos B, C, D, E, F y G) (46 mg, 0.137 mmol) y cloruro de 1-butanosulfonilo (0.063 mL, 0.411 mmol) se agitaron en 3 mL de DCM que contiene una cantidad catalítica de DMAP a ta por 6h. El solvente fue evaporado y el producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-75% de CH₃CN/H₂O y liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 48 mg (62%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 0.92 (t, J=7.32 Hz, 3 H), 1.43 (td, J=14.94, 7.42 Hz, 2 H), 1.52 - 1.63 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 1.70 - 1.76 (m, 4 H), 1.76 - 1.84 (m, 2 H), 2.02 - 2.12 (m, 2 H), 2.22 - 2.31 (m, 1 H), 3.10 - 3.17 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 4.56 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.69 (dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=9.18 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 456.

20

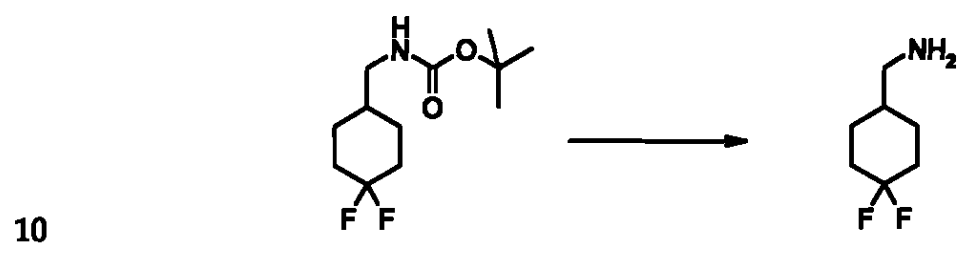
Paso B: *ter*-butil [(4,4-difluorociclohexil)metil]carbamato



25 Se disolvió 4-N-Boc-aminometil ciclohexanona (1.00g, 4.4 mmol) en 30 mL de DCM a 0°C. Se agregó DAST (1.45 mL, 11.0 mmol) por gotas y la solución se agitó a ta durante la noche. La solución fue lavada con solución acuosa de KHSO₄ al 5%, solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y

se secó sobre MgSO_4 anhidro. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash de gel de sílice usando hexanos:EtOAc 3:1 como eluyente. Rendimiento: 508mg (46%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-D}$): δ 1.19 - 1.36 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.51 - 1.56 (m, 1 H), 1.59 - 1.75 (m, 2 H), 1.75 - 1.84 (m, 2 H), 2.01 - 2.16 (m, 2 H), 3.03 (t, $J=6.54$ Hz, 2 H), 4.62 (br.s, 1 H).

Paso C: Clorhidrato de [(4,4-difluorociclohexil)metil]amina

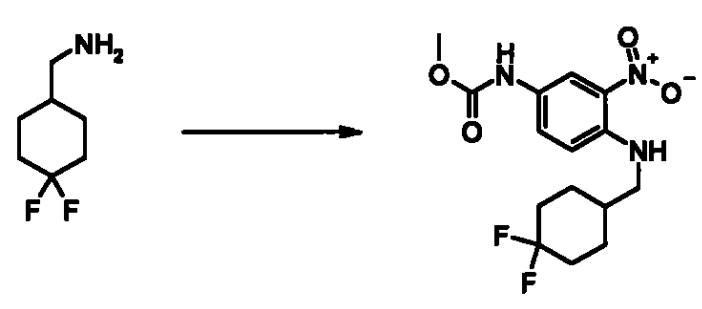


Se agitó *ter*-butil [(4,4-difluorociclohexil)metil]carbamato (505 mg, 2.03 mmol) en 5 mL de HCl 1M/AcOH a ta por 2h. El solvente fue evaporado. El residuo fue lavado con éter, filtrado y secado. Rendimiento: 330 mg (88%).

15 RMN ^1H (400 MHz, METANOL-D_4): δ 1.28 - 1.40 (m, 2 H), 1.71 - 1.82 (m, 2 H), 1.84 (d, $J=3.12$ Hz, 2 H), 1.86 - 1.89 (m, 1 H), 2.03 - 2.15 (m, 2 H), 2.85 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H).

Paso D: Metil (4-[[[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]carbamato

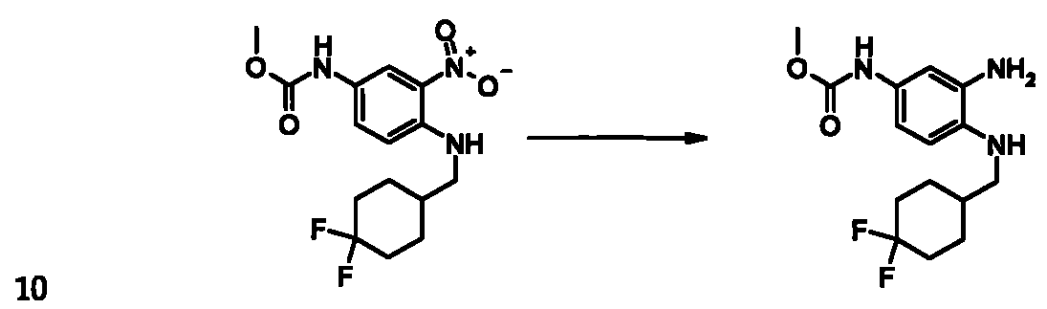
20



25 Sigulendo el mismo procedimiento que en el Paso C del Ejemplo 4 usando clorhidrato de [(4,4-difluorociclohexil)metil]amina (210 mg, 1.12 mmol), metil (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato (200 mg, 0.934 mmol) y TEA (0.390 mL, 2.80 mmol) en 10 mL de EtOH. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash de gel de sílice usando 5% de éter/DCM como eluyente.

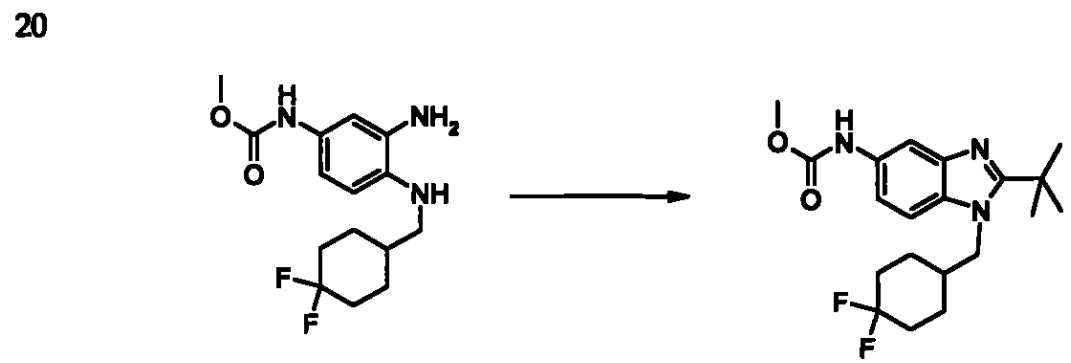
Rendimiento: 200 mg (62%). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.65 - 1.75 (m, 2 H), 1.78 - 1.85 (m, 1 H), 1.90 - 1.93 (m, 1 H), 1.94 - 1.97 (m, 1 H), 2.10 - 2.21 (m, 2 H), 3.23 (dd, $J=6.64, 5.66$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 6.48 (br.s, 1 H), 6.83 (d, $J=9.18$ Hz, 1 H), 7.66 (br.s, 1 H), 8.05 (br.s, 1 H), 8.07 (d, $J=2.54$ Hz, 1 H).

Paso E: Metil (3-amino-4-[[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino]fenil)carbamato



Siguiendo el mismo procedimiento que en el Paso D del Ejemplo 4 usando metil (4-[[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil)carbamato (200 mg, 0.583 mmol) y una cantidad catalítica de Pd/C al 10% en 20 mL de EtOAc. Rendimiento: 185 mg (99%). MS (ESI) (M+H)⁺ 314.29.

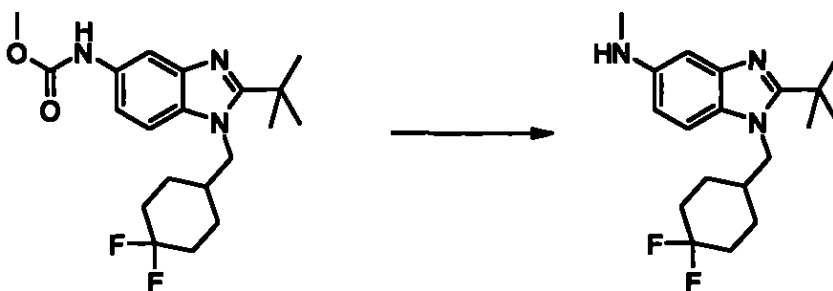
Paso F: Metil {2-ter-butil-1-[[[4,4-difluorociclohexil]metil]-1H-benzimidazol-5-il]carbamato



Metil (3-amino-4-[[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino]fenil)carbamato (185 mg, 0.590 mmol) y DMAP (15 mg, 0.118 mmol) se disolvieron en 10 mL de DCM. Se agregó cloruro de trimetilacetilo (0.080 mL, 0.649 mmol) por gotas y la solución se agitó a ta por 2h. La solución se lavó con solución acuosa de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue

concentrado. El residuo se disolvió en 4 mL de DCE y se agregó P_2O_5 (catalítico) y la solución fue calentada a 125°C por 1h usando un aparato microondas Personal Chemistry. La solución fue lavada con solución acuosa de NaHCO_3 , salmuera y se secó sobre MgSO_4 anhidro. El producto
 5 crudo fu epurificado mediante cromatografía flash de gel de sílice usando 50 a 75% de EtOAc/hexanos. Rendimiento: 122 mg (54%); RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1.43 - 1.52 (m, 2 H), 1.55 (s, 9 H), 1.57 - 1.66 (m, 2 H), 1.67 - 1.74 (m, 2 H), 2.08 - 2.18 (m, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.19 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 6.63 (br.s, 1 H), 7.23 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 1 H), 7.62 (d,
 10 $J=1.76$ Hz, 1 H).

Paso G: 2-ter-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-N-metil-1H-bencimidazol-5-amina



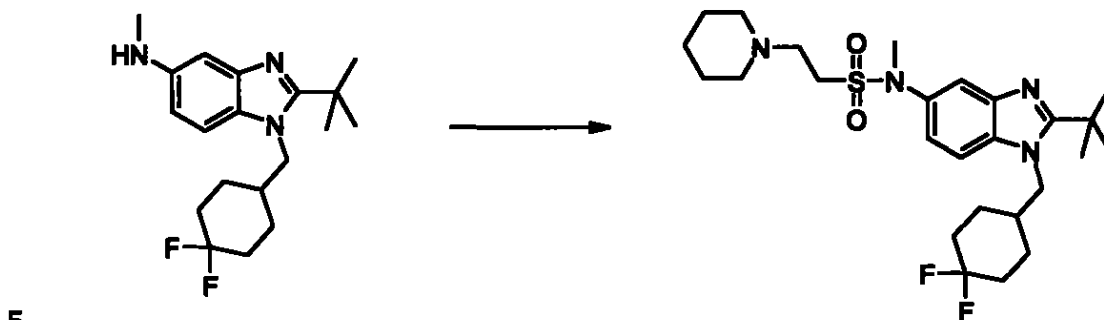
15

Se disolvió metil {2-ter-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-bencimidazol-5-il}carbamato (115 mg, 0.303 mmol) en 10 mL de THF a 0°C . Se agregó HCl 1M/éter (0.425 mL, 0.424 mmol) y la solución se agitó a 0°C por 15 min.
 20 Se agregó LiAlH_4 (57 mg, 1.52 mmol) lentamente y la solución se agitó a ta durante la noche. La reacción fue neutralizada a 0°C mediante la adición de MeOH (1 mL) y agua (2 mL). Se adicionó Na_2SO_4 anhidro (5.0 g) y la solución se agitó a ta por 30 min. La solución fue filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución acuosa
 25 saturada de NaHCO_3 , salmuera y se secó sobre MgSO_4 anhidro. Rendimiento: 95 mg (93%). RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1.41 - 1.51 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 1.57 - 1.67 (m, 2 H), 1.68 - 1.76 (m, 3 H), 2.07 - 2.17 (m, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 4.15 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 6.61 (dd, $J=8.59$, 2.34 Hz, 1 H), 7.01 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H).

30

Ejemplo 12

***N*-(2-*ter*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il)-*N*-metil-2-piperidin-1-etanosulfonamida**



Se disolvió 2-*ter*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (45 mg, 0.134 mmol) y piridina (0.022 mL, 0.268 mmol) en 3 mL de DCE. Se agregó cloruro de 2-cloro-1-etanosulfonilo (0.021 mL, 0.201 mmol) y la solución se agitó a ta por 2h. Se adicionó piperidina (0.066 mL, 0.670 mmol) y la solución se agitó a 75°C para 2h. La solución fue lavada con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y secada sobre MgSO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 40 mg (48%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.53 - 1.63 (m, 3 H), 1.68 (s, 9 H), 1.71 - 1.77 (m, 4 H), 1.77 - 1.85 (m, 3 H), 1.90 - 1.97 (m, 2 H), 2.03 - 2.12 (m, 2 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 2.94 - 3.04 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.51 - 3.59 (m, 4 H), 3.67 - 3.73 (m, 2 H), 4.55 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.68 (dd, J=8.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 511.0; Anal. Calc para C₂₅H₄₀N₄O₂SF₂ + 2.7 TFA + 1.0 H₂O: C, 45.08; H, 5.39; N, 6.70. Encontrado: C, 45.01; H, 5.32; N, 7.00.

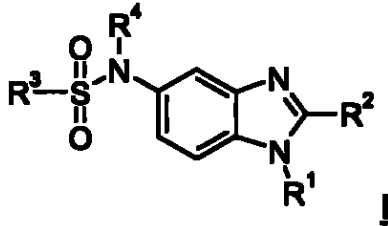
10

15

20

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en donde

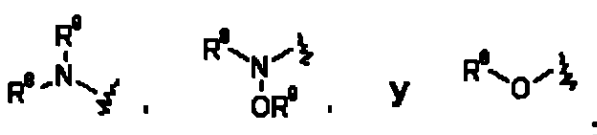
R^1 se selecciona de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , R^5R^6N -
 10 alquilo C_{1-8} , R^5O -alquilo C_{1-8} , $R^5C(=O)N(-R^6)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NS(=O)_2$ -
 alquilo C_{1-8} , $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)$ -alquilo C_{1-8} ,
 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , arilo $C_{6-10}-C(=O)$ -
 alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} ,
 heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo $C_{3-8}-C(=O)$ -alquilo C_{1-8} ,
 15 hidrocarbilamino C_{1-10} , R^5R^6N -, R^5O -, $R^5C(=O)N(-R^6)$ -, $R^5R^6NS(=O)_2$ -,
 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -, $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)$ -, $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -, arilo C_{6-10} ,
 arilo $C_{6-10}-C(=O)$ -, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-8} , heterociclilo C_{3-8} y
 heterociclilo $C_{3-8}-C(=O)$ -; en donde dicho alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} ,
 alquinilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , arilo $C_{6-10}-C(=O)$ - alquilo C_{1-8} ,
 20 cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} -
 alquilo C_{1-8} , heterociclilo $C_{3-8}-C(=O)$ - alquilo C_{1-8} , hidrocarbilamino C_{1-10} ,
 arilo C_{6-10} , arilo $C_{6-10}-C(=O)$ -, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-8} ,
 heterociclilo C_{3-8} o heterociclilo $C_{3-8}-C(=O)$ - usado en la definición de R^1 está
 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
 25 ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

R^2 se selecciona de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} ,
 cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} ,
 heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , R^5R^6N -, heteroarilo C_{3-5} ,
 30 arilo C_{6-10} y heterocicloalquilo C_{3-8} , en donde dicho alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} ,
 alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -
 alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} ,
 heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} o heterocicloalquilo C_{3-8} usado en la definición de R^2

está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

5 en donde R^5 , R^6 y R^7 son seleccionados independientemente de $-H$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que junto con otro R^5 , R^6 o R^7 divalente forma una porción de un anillo;

10 R^3 se selecciona de $-H$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} ,



heterocicloalquilo C_{3-8} ,
opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , halógeno, amino y alcoxi C_{1-8} ;

15 Cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente de $-H$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} , arilo C_{8-10} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{8-10} -alquilo C_{1-8} , y un grupo C_{1-8} divalente, que junto con otro grupo divalente seleccionado de R^8 y R^9 forma una porción de un anillo, en donde dicho
20 alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} , arilo C_{8-10} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{8-10} -alquilo C_{1-8} , o grupo C_{1-8} divalente está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionado de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$; y

25 R^4 se selecciona de $-H$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , y cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} .

30 2. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación claim 1, en donde

R^1 se selecciona de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , feniloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , arilo C_{8-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo C_{3-8} y
35 cicloalquenilo C_{4-8} , en donde dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} ,

fenilo-alquilo_{C₁₋₄}, cicloalquilo_{C₃₋₁₀}-alquilo_{C₁₋₄}, cicloalquenilo_{C₄₋₈}-alquilo_{C₁₋₄}, arilo_{C₆₋₁₀}, heterociclilo_{C₃₋₈}-alquilo_{C₁₋₄}, cicloalquilo_{C₃₋₁₀}, heterociclilo_{C₃₋₈} y cicloalquenilo_{C₄₋₈} usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metiol, etilo, hidroxil, y -NR⁵R⁶;

R² se selecciona de alquilo_{C₁₋₈}, alquenilo_{C₂₋₈}, cicloalquilo_{C₃₋₈}, cicloalquilo_{C₃₋₈}-alquilo_{C₁₋₄}, cicloalquenilo_{C₄₋₈}-alquilo_{C₁₋₄}, heterocicloalquilo_{C₃₋₈}-alquilo_{C₁₋₄}, cicloalquenilo_{C₄₋₈}, heteroarilo_{C₃₋₅}, R⁵R⁶N-, y fenilo, en donde dicho alquilo_{C₁₋₈}, alquenilo_{C₂₋₈}, cicloalquilo_{C₃₋₈}, cicloalquilo_{C₃₋₈}-alquilo_{C₁₋₄}, cicloalquenilo_{C₄₋₈}-alquilo_{C₁₋₄}, heterocicloalquilo_{C₃₋₈}-alquilo_{C₁₋₄}, cicloalquenilo_{C₄₋₈}, heteroarilo_{C₃₋₅}, R⁵R⁶N-, y fenilo usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxil y -NR⁵R⁶;

R³ se selecciona de -H, alquilo_{C₁₋₈}, alquenilo_{C₂₋₈}, cicloalquilo_{C₃₋₈},

heterocicloalquilo_{C₃₋₈}, $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ R^9-N-\frac{1}{2} \end{array}$ y $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ R^9-O-\frac{1}{2} \end{array}$ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo_{C₁₋₈} y halógeno;

20

cada uno de R⁸ y R⁹ es seleccionado independientemente de -H, alquilo_{C₁₋₈}, alquenilo_{C₂₋₈}, cicloalquilo_{C₃₋₈}, cicloalquilo_{C₃₋₈}-alquilo_{C₁₋₈}, heterociclilo_{C₃₋₈} y heterociclilo_{C₃₋₈}-alquilo_{C₁₋₈}, en donde dicho alquilo_{C₁₋₈}, alquenilo_{C₂₋₈}, cicloalquilo_{C₃₋₈}, cicloalquilo_{C₃₋₈}-alquilo_{C₁₋₈}, heterociclilo_{C₃₋₈}, heterociclilo_{C₃₋₈}-alquilo_{C₁₋₈}alquilo, y un grupo_{C₁₋₈} divalente, que junto con otro grupo divalente seleccionado de R⁸ y R⁹, forma una porción de un anillo, en donde dicho alquilo_{C₁₋₈}, alquenilo_{C₂₋₈}, cicloalquilo_{C₃₋₈}, cicloalquilo_{C₃₋₈}-alquilo_{C₁₋₈}, heterociclilo_{C₃₋₈} y heterociclilo_{C₃₋₈}-alquilo_{C₁₋₈}, o grupo_{C₁₋₈} divalente están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxil y -NR⁵R⁶; y

30

R⁴, R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H y alquilo_{C₁₋₃}.

35

3. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1,
 en donde R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , fenilo-
 alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-6} -alquilo C_{1-4} ,
 heterocicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , y
 5 cicloalquenilo C_{4-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , fenilo-
 alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-6} -alquilo C_{1-4} ,
 heterocicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , y
 cicloalquenilo C_{4-6} usado en la definición de R^1 está opcionalmente sustituido
 por uno o más grupos seleccionados de halógeno, metoxi, etoxi, metilo, etilo,
 10 hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

R^2 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} y
 cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} y cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} usado en la definición de R^2
 15 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de
 halógeno, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y $-NR^5R^6$;

R^3 se selecciona de alquilo C_{2-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} y $R^3-N(R^8)R^9$
 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} ; y
 20

en donde dicho heterocicloalquilo C_{3-6} contiene al menos un átomo de
 anillo de nitrógeno y el radical de heterocicloalquilo C_{3-6} está localizado en el
 al menos un átomo de anillo de nitrógeno, y en donde cada uno de R^8 y R^9
 es seleccionado independientemente de -H, alquilo C_{1-6} , morfolinilo-alquilo C_{1-3} ,
 25 pirrolidinilo-alquilo C_{1-3} , y piperidinilo-alquilo C_{1-3} , en donde dicho alquilo C_{1-6} ,
 morfolinilo-alquilo C_{1-3} , pirrolidinilo-alquilo C_{1-3} , y piperidinilo-alquilo C_{1-3} están
 opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
 metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y $-NR^5R^6$; y

30 R^4 , R^5 y R^6 son seleccionados independientemente de -H y
 alquilo C_{1-3} .

4. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde

R¹ se selecciona de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, 4,4-difluorociclohexanometilo, ciclohexiletilo, ciclopentiletilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, 1-piperidiniletilo, N-metil-2-piperidinil-metilo y bencilo;

5

R² se selecciona de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxi-propilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-ciclopropil-etilo, 1-metil-propilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo, y 2-propilo;

10

R³ es alquiloC₂₋₅ y R⁸R⁹N-, en donde R⁸ y R⁹ son seleccionados independientemente de -H, y alquiloC₁₋₃.

5. Un compuesto seleccionado de:

15

***N*-[2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N,N,N*-trimetilsulfamida;**

20

***N*-[2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N,N*-dietil-*N*-metilsulfamida;**

***N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N,N*-dimetil-sulfamida;**

25

***N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbutano-1-sulfonamida;**

***N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-2-pirrolidin-1-iletanosulfonamida;**

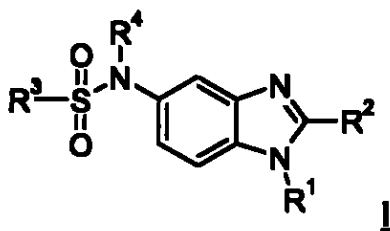
30

***N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-2-morfolin-4-iletanosulfonamida;**

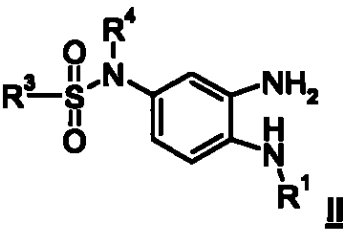
35

***N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-2-piperidin-1-iletanosulfonamida;**

- N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-2-metoxi-*N*-metiletanosulfonamida;
- 5 *N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-2-[(2-hidroxietil)amino]-*N*- metiletanosulfonamida;
- 2-(2-aminoetoxi)-*N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metiletanosulfonamida;
- 10 *N*-[2-*ter*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metiletilenosulfonamida;
- N*-[2-*ter*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexilo)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbutano-1-sulfonamida;
- 15 *N*-[2-*ter*-butilo-1-[(4,4-difluorociclohexilo)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-2-piperidin-1-iletanosulfonamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso como un medicamento.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo
- 25 farmacéuticamente aceptable.
8. Un método para preparar un compuesto de Formula I,



- 30 que comprende el paso de reaccionar un compuesto de Formula II,



con un compuesto de $R^2C(=O)X$, en presencia de una base y opcionalmente un reactivo de acoplamiento, seguidpo por el tratamiento con un ácido;

5

en donde

X se selecciona de Cl, Br, F y OH;

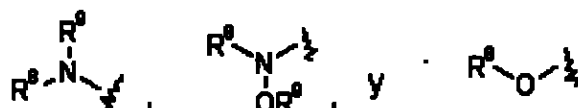
- 10 R^1 se selecciona de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , R^5R^6N -alquilo C_{1-8} , R^5O -alquilo C_{1-8} , $R^5C(=O)N(-R^6)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NS(=O)_2$ -alquilo C_{1-8} , $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , arilo $C_{6-10}-C(=O)$ -alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} .
- 15 hidrocarbilamino C_{1-10} , R^5R^6N -, R^5O -, $R^5C(=O)N(-R^6)$ -, $R^5R^6NS(=O)_2$ -, $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -, $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)$ -, $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -, arilo C_{6-10} , arilo $C_{6-10}-C(=O)$ -, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-8} , heterociclilo C_{3-8} y heterociclilo $C_{3-8}-C(=O)$ -; en donde dicho alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , arilo $C_{6-10}-C(=O)$ -alquilo C_{1-8} ,
- 20 cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo $C_{3-8}-C(=O)$ -alquilo C_{1-8} , hidrocarbilamino C_{1-10} , arilo C_{6-10} , arilo $C_{6-10}-C(=O)$ -, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-8} , heterociclilo C_{3-8} o heterociclilo $C_{3-8}-C(=O)$ - usado en la definición de R^1 est's opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
- 25 ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxí, y $-NR^5R^6$;

- R^2 se selecciona de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , R^5R^6N -, heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} y heterocicloalquilo C_{3-8} , en donde dicho alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} o heterocicloalquilo C_{3-8} usado en la definición de R^2
- 30

está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

- 5 en donde R^5 , R^6 y R^7 son seleccionados independientemente de $-H$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que junto con otro R^5 , R^6 o R^7 divalente forma una porción de un anillo;

R^3 se selecciona de $-H$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} ,



- 10 heterocicloalquilo C_{3-8} ,

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , halógeno, amino y C_{1-8} alcoxi;

- 15 cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente de $-H$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} , arilo C_{8-10} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{8-10} -alquilo C_{1-8} , y un grupo C_{1-8} divalente, que junto con otro grupo divalente seleccionado de R^8 y R^9 forma una porción de un anillo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} , arilo C_{8-10} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{8-10} -alquilo C_{1-8} , o grupo C_{1-8} divalente está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$; y

- 25 R^4 se selecciona de $-H$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , y cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} .



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 37
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia